



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-001283-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-001283-17-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GEMABIOTECH S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos para la especialidad medicinal denominada HEMASTIM P/ ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE O LIOFILIZADO PARA RECONSTRUIR, autorizado por el certificado N° 56.196.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

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

Que de fojas 249 a 251 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma GEMABIOTECH S.A. los nuevos rótulos y prospectos presentados para la especialidad medicinal denominada HEMASTIM P/ ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE O LIOFILIZADO PARA RECONSTRUIR, autorizado por el Certificado N° 56.196.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de Rótulos que consta en el Anexo IF2018-06769125-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF2018-06792927-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-001283-17-6

**Proyecto de Prospecto****HEMASTIM P**
**ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE (r-Hu-EPO)
1.000UI, 2.000UI, 4.000UI Y 10.000UI**

Solución inyectable o liofilizado para reconstituir – Vías SC o IV

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Descripción

HEMASTIM P es un medicamento que contiene Eritropoyetina Humana Recombinante (r-Hu-EPO) como principio activo. La Eritropoyetina es una glicoproteína endógena de 185 aminoácidos, con un peso molecular de 30.600 daltons producida por el riñón y es un factor estimulante de la eritropoyesis. La Eritropoyetina Humana es producida por tecnología de ADN recombinante (r-hu-EPO) a partir de una línea celular de mamífero genéticamente modificada que posee idéntica secuencia de aminoácidos y los mismos efectos biológicos y es indistinguible de la Eritropoyetina humana natural.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

- Cada vial o jeringa prellenada con solución inyectable monodosis contiene:

Eritropoyetina Humana (r-hu-EPO)	1.000UI	2.000UI	4.000UI	10.000UI
Cloruro de sodio	2,920mg	5,84mg	11,680mg	5,84mg
Fosfato monobásico de sodio monohidrato	0,414mg	0,827mg	1,654mg	0,827mg
Fosfato dibásico de sodio anhidro	0,994mg	1,987mg	3,974mg	1,987mg
Albúmina humana	1,25mg	2,5mg	5,00mg	2,5mg
Agua para inyectables c.s.p.	0,5ml	1,0ml	2,0ml	1,0ml

- Cada ampolla con solución inyectable monodosis contiene:

Eritropoyetina Humana (r-hu-EPO)	2.000UI	4.000UI
Cloruro de sodio	5,84mg	11,680mg
Fosfato monobásico de sodio monohidrato	0,827mg	1,654mg
Fosfato dibásico de sodio anhidro	1,987mg	3,974mg
Albúmina humana	2,5mg	5,00mg
Agua para inyectables c.s.p.	1,0ml	2,0ml

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.259
Directora Técnica - Apoc...
Gemabiotec S.A.U.



- Cada vial con polvo liofilizado monodosis contiene:

Eritropoyetina Humana (r-hu-EPO)	1.000UI (*)	2.000UI (**)	4.000UI (***)	10.000UI (**)
Manitol	25,0mg	50,0mg	100,0mg	50,0mg
Cloruro de sodio	3,20mg	6,40mg	12,8mg	6,40mg
Fosfato monobásico de sodio anhidro	1,40mg	2,80mg	5,6mg	2,80mg
Fosfato dibásico de sodio dodecahidrato	4,0mg	8,0mg	16,0mg	8,0mg
Albúmina humana	2,5mg	5,0mg	10,0mg	5,0mg

(*) 1000 UI incluye una ampolla con diluyente que contiene: Agua para uso inyectable 0,5 ml

(**) 2000 UI y 10000 UI incluye una ampolla con diluyente que contiene: Agua para uso inyectable 1,0ml

(***) 4000 UI incluye una ampolla con diluyente que contiene: Agua para uso inyectable 2,0ml

Acción terapéutica

Factor estimulador de la eritropoyesis.

Indicaciones

Anemia secundaria a insuficiencia renal crónica. Anemia en pacientes con enfermedades neoplásicas y tratamientos quimioterápicos. Anemia en pacientes infectados con HIV medicados con zidovudina. Anemia del prematuro.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

a) Acciones Farmacológicas: La Eritropoyetina estimula la proliferación y maduración de los progenitores eritropoyéticos (CFU-E) aumentando la masa de glóbulos rojos y como consecuencia, el hematocrito. Debido a esta acción, Hemastim P se utiliza en la corrección de anemias de distintas etiologías como ser:

- Pacientes con insuficiencia renal crónica: Los pacientes, como consecuencia de esta afección, presentan anemia secundaria en un alto porcentaje de casos. El tratamiento con Hemastim P estimula la eritropoyesis de estos pacientes. El rango de dosis es de 50 a 200 UI/kg/dosis tres veces por semana. Dosis superiores a 250 UI kg/dosis tres veces por semana no agregan ningún beneficio terapéutico.
- Pacientes infectados por el VIH tratados con Zidovudina: La respuesta al tratamiento con Hemastim P depende de la concentración de Eritropoyetina endógena.
- Pacientes con tratamiento quimioterápico: El tratamiento con Hemastim P aumenta los niveles de hematocrito y disminuye el requerimiento transfusional. Las dosis recomendadas son entre 100 a 200 UI/kg/dosis tres veces por semana por vía subcutánea.

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.259
Directora Técnica - Apdo. 1
Gemabiotec S.A.U.



b)Farmacocinética :La Eritropoyetina Recombinante Humana administrada por vía endovenosa es eliminada a una velocidad constante con una cinética de orden uno, con una vida media circulante promedio de 4 a 13 horas en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica.

Dentro del rango terapéutico, los niveles detectables de eritropoyetina plasmática son mantenidos al menos por 24 horas. Después de la administración subcutánea de Eritropoyetina Recombinante Humana a pacientes con insuficiencia renal crónica, los niveles séricos pico son alcanzados dentro de las 5 – 24 horas posteriores a la administración y declinan lentamente a partir de allí.

No hay diferencia aparente en la vida media ($t^{1/2}$) entre pacientes adultos que no están en diálisis, cuyos niveles de creatinina séricos son mayores a 3 y en pacientes adultos bajo tratamiento en hemodiálisis.

En voluntarios sanos, la vida media de Eritropoyetina Recombinante Humana administrada por vía endovenosa es aproximadamente en 20% menor que la vida media de los pacientes con insuficiencia renal crónica.

La farmacocinética de Eritropoyetina Recombinante Humana en niños y adolescentes parece ser similar a la de los adultos. Hay datos limitados disponibles en neonatos. Se ha documentado mínima acumulación en suero después de dos semanas de dosis subcutáneas de 750 UI/Kg de Eritropoyetina Recombinante Humana.

Posología y modo de administración

Será establecida según criterio médico.

Hemastim P debe ser administrada bajo la supervisión de un médico calificado. Antes del inicio del tratamiento deben descartarse otras causas que puedan agravar la anemia de los pacientes, en especial el déficit de hierro.

a)Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

Dosis inicial: 50 UI/Kg/dosis tres veces por semana vía IV

40 UI/Kg/dosis tres veces por semana vía SC

En respuesta a la administración de Eritropoyetina Recombinante Humana tres veces por semana se produce en incremento en el recuento de reticulocitos, dentro de los 10 días seguido por aumento en el recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito generalmente dentro de las 2-8 semanas. Una vez alcanzado el nivel deseado de hematocrito (30-33%), éste puede ser mantenido por la terapia con Eritropoyetina en ausencia de deficiencia de hierro y enfermedades concurrentes.

Ajuste de dosis: debe ajustarse de acuerdo a los niveles de hemoglobina. Si la hemoglobina aumenta 1 g/dl en 4 semanas continuar con la misma dosis. Si no aumenta 1 g/dl en 4 semanas, incrementar la dosis de a 25 UI/Kg/dosis tres veces por semana. La dosis máxima sugerida es de 250 UI/Kg/dosis tres veces por semana.

Una vez alcanzado al nivel de hematocrito deseado, se podrá disminuir la dosis en un 30%.

Hemastim P se administra a pacientes dializados como bolo intravenoso y a pacientes no dializados por inyección intravenosa o subcutánea.

En cualquier momento, si el hematocrito se incrementa en más de 4 puntos en un período de 2 semanas, debe disminuirse inmediatamente la dosis. Luego de la reducción de la dosis, el

Farm. Mónica Bustos

M.N. 15.259

Directora Técnica - Apoc...

Gemabiotec S.A.U.



hematocrito debe ser controlado dos veces por semana durante 2 a 6 semanas y debe individualizarse la dosis de mantenimiento.

Cuando el hematocrito se aproxima, o si excede de 36% debe suspenderse temporariamente el uso de Hemastim P hasta que disminuya el hematocrito al rango deseado (30-33%); la dosis debe reducirse en aproximadamente 25 UI/Kg tres veces por semana, al reiniciarse la terapia. Si no se alcanza un aumento en el hematocrito de 5-8 puntos, luego de un periodo de 8 semanas y las reservas de hierro son las adecuadas, puede aumentarse la dosis de Eritropoyetina Recombinante Humana en Incrementos de 25 UI/Kg tres veces por semana. Pueden efectuarse incrementos posteriores de 25 UI/Kg tres veces por semana, con intervalos de 4 a 6 semanas hasta obtener la respuesta deseada.

b) Neoplasia con tratamiento quimioterápico: Pacientes con cáncer con anemia tratados con quimioterápicos mostraron una respuesta significativa del hematocrito cuando se les administró dosis de Eritropoyetina Recombinante Humana de 150 UI/Kg tres veces por semana. Tanto los pacientes con cáncer sólido o linfóide como aquellos con infiltración tumoral de la médula ósea responden a la terapia con Eritropoyetina Recombinante Humana. Se recomienda una dosis inicial de 150 UI/Kg por vía subcutánea, tres veces por semana.

Si la respuesta no es satisfactoria como para disminuir las transfusiones o aumenta el hematocrito luego de 8 semanas de tratamiento, la dosis puede aumentar hasta 300 UI/Kg tres veces por semana. Si los pacientes no responden satisfactoriamente a esta dosis, es improbable que respondan a dosis mayores. Si el hematocrito excede del 40%, debe suspenderse el tratamiento con Hemastim P hasta que el hematocrito disminuya a 36%. La dosis debe ser reducida en un 25% cuando se reinicia el tratamiento, y titulada para mantener el hematocrito deseado (30-33%). Si la dosis inicial de Eritropoyetina Recombinante Humana incluye una muy rápida respuesta (por ejemplo un incremento de más de 4 puntos porcentuales en cualquier periodo de 2 semanas), debe reducirse la dosis.

c) Infectados por VIH, medicados con zidovudina: Dosis de 100 UI/Kg resultaron efectivos para disminuir el requerimiento de transfusiones y aumenta el nivel de glóbulos rojos. La respuesta a la terapia con Hemastim P puede afectarse por episodios inflamatorios o infecciosos intercurrentes y por un aumento de la dosis de zidovudina. En consecuencia, la dosis de Eritropoyetina Recombinante Humana debe evaluarse en base a estos factores para mantener la respuesta eritropoyética deseada.

Se recomienda determinar el nivel de Eritropoyetina sérica endógena (previa a una transfusión) antes de comenzar la terapia con Hemastim P. Hay evidencias de que los pacientes que reciban zidovudina y tienen niveles de eritropoyetina sérica endógena mayor a 500 mUI/ml probablemente no responden a la terapia con Eritropoyetina Recombinante Humana. Para pacientes con niveles de eritropoyetina sérica endógena menor o igual a 500 mUI/ml y que están recibiendo una dosis de zidovudina menor o igual a 4200 mg/semana.

d) Anemia del prematuro: La dosis recomendada es de 250 UI/Kg/dosis tres veces por semana, por vía subcutánea a partir de la segunda semana de vida y durante las siguientes ocho semanas.

Contraindicaciones

Hipertensión arterial no controlada.

Hipersensibilidad reconocida frente a la Eritropoyetina Humana Recombinante.

Hipersensibilidad reconocida frente a la albúmina humana o a cualquier otro componente de la fórmula.

Hipersensibilidad reconocida frente a productos derivados de líneas celulares de mamíferos.

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.259
Directora Técnica - Apod. S. S. J.
Gemabiotec S.A.U.



Precauciones

Al igual que todo producto que se administre por vía parental, debe tenerse precaución por eventuales reacciones alérgicas que pudieran producirse luego de la aplicación.

-Controles de laboratorio: Bajo tratamiento con Hemastim P, la hemoglobina debe determinarse como mínimo 1-2 veces por semana, hasta lograr un valor estable de 10-12 g/dl. Luego debe controlarse semanalmente.

-Hematología: Se ha comunicado exacerbación de porfiria en pacientes en diálisis tratados con r-Hu-EPO.

- Respuesta disminuida o retardada: En pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y manifiesten disminución o pérdida de la respuesta a r-Hu-EPO deben descartarse las siguientes causas: 1-deficiencia de hierro, 2-infección, inflamación o neoplasia, 3-pérdida de sangre oculta, 4-disfunción de la médula ósea por una patología hematológica asociada

(ej: talasemias), 5-intoxicación por aluminio, 6-hemólisis, 7-Déficit de Vitamina B12 o ácido fólico, 8-osteitis fibrosis quística.

-Carcinogénesis y mutagénesis: No ha sido evaluado el potencial carcinogénico de la r-Hu-EPO.

-Embarazo y lactancia: La Eritropoyetina Humana Recombinante (r-Hu-EPO) sólo debe administrarse en caso de extrema necesidad, durante el embarazo y lactancia. Se desconoce si la administración de r-Hu-EPO durante el embarazo tiene efectos tóxicos sobre el feto y si pudiera influir sobre la capacidad reproductora.

-Uso pediátrico: Aún no se ha establecido la seguridad a largo plazo de este producto.

-Dieta: Durante el tratamiento de la anemia, puede asistirse a un incremento del apetito, asociado a un aumento de la captación de potasio.

Advertencias

Tener en cuenta que el tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESAs) como la Eritropoyetina puede producir:

-Un mayor riesgo de muerte o de propagación tumoral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radiación.

-Un mayor riesgo de muerte o de propagación tumoral en pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia y utilizan Eritropoyetina para mantener niveles de hemoglobina superiores a los 12 g/dL.

-Un mayor riesgo de muerte sin reducción significativa de necesidad de transfusiones en pacientes con cáncer que no están siendo tratados con quimioterapia.

-Un mayor riesgo de muerte, insuficiencia cardíaca, ACV y ataques cardíacos en pacientes con insuficiencia renal crónica que utilizan Eritropoyetina para mantener niveles de hemoglobina superiores a los 12 g/dL.

-Un aumento de la probabilidad de coagulación en pacientes que lo utilice de manera previa a una cirugía programada.

Farm. Mónica BUSTOS
M.N. 15.253

Directora Técnica - Apodara Sud
Gemablotech S.A.U.



Pacientes con insuficiencia renal crónica: Durante el tratamiento con Hemastim P debe controlarse regularmente la presión sanguínea, hemoglobina y los electrolitos séricos. Existen referencias en cuanto a los pacientes que responden muy rápidamente al tratamiento y a posibilidad de aparición de reacciones hipertónicas. Cuando comienza a subir la presión sanguínea, frecuentemente combinada con cefalalgias, debe instaurarse un enérgico tratamiento antihipertensivo. Los pacientes con presión sanguínea difícil de controlar, deben ser tratados clínicamente hasta el adecuado control de presión.

En caso de desarrollo de una hipertensión, deberá excluirse una sobrecarga líquida. Lo indicado es el tratamiento estricto de la hipertensión con hipotensores, preferentemente con vasodilatadores, antes de reducir al "peso seco" ya que esto podría conducir a un incremento adicional del hematocrito y con ello, un aumento de la viscosidad. Si pese al enérgico tratamiento antihipertensivo, se produce una encefalopatía hipertensiva aguda o con o sin ataques espasmódicos, debe interrumpirse el tratamiento con r-Hu-EPO.

En pacientes con diálisis que recibieron r-Hu-EPO se han reportado un aumento de fenómenos trombóticos, y en un 2,5% de los casos se han reportado convulsiones.

Pacientes con cáncer, pacientes quirúrgicos o pacientes VIH positivos: No está aprobado el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESAs) como la Eritropoyetina para el tratamiento de síntomas de anemia en estos casos.

Efectos colaterales y secundarios

Los estudios realizados indican que la r-Hu-EPO generalmente es bien tolerada. Los efectos adversos mencionados, son frecuentemente consistentes con el estado de la enfermedad subyacente (insuficiencia renal, infección por HIV, cáncer).

Eventualmente, pueden presentarse los siguientes efectos secundarios relacionados con la administración de r-Hu-EPO: Hipertensión, trombosis vascular, síntomas del tipo gripal o dolores óseos, escalofríos después de la inyección, ataques espasmódicos y convulsiones en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones medicamentosas

El efecto eritropoyético de r-Hu-EPO, puede incrementarse por la administración simultánea de sustancias de acción hematopoyética, como por ejemplo, sulfato ferroso.

Agentes antihipertensivos: Dado que la r-Hu-EPO puede incrementar la presión sanguínea, puede requerirse una terapia antihipertensiva más intensa.

Heparina: En pacientes que se encuentren en hemodiálisis puede requerirse un aumento de la dosis de heparina, debido a un incremento en el volumen de los eritrocitos inducido por la r-Hu-EPO.

Sobredosis

No se ha definido aún la dosis máxima de r-Hu-EPO que se puede administrar. Se han utilizado dosis de hasta 1500 UI/Kg/dosis 3 veces por semana sin encontrarse efectos tóxicos directos.

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.259
Directora Técnica - Apodaca
Gemabiotec S.A.S.



La terapia con r-Hu-EPO puede dar como resultado policitemia si no se controla adecuadamente el hematocrito y se ajusta la dosis.

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

Almacenamiento

- *Solución inyectable en viales, ampollas o jeringas prellenadas:* Conservar refrigerado en la heladera entre 2° y 8° C. No congelar.

- *Liofilizado:* Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente. No congelar.
Una vez reconstituido utilizar en el momento

Presentaciones

- Solución inyectable en viales conteniendo: 1000 UI / 0,5 ml, 2000 UI / 1,0 ml, 4000 UI / 2,0 ml y 10.000 UI / 1,0 ml. En envases conteniendo 1, 3 o 5 viales cada uno y envases de 10, 20, 25, 50 y 100 viales (siendo estos últimos para uso exclusivo de hospitales)

- Solución inyectable en jeringas conteniendo: 1000 UI / 0,5 ml, 2000 UI / 1,0 ml, 4000 UI / 2,0 ml y 10.000 UI / 1,0 ml. En envases conteniendo 1, 3 o 5 jeringas cada uno y envases de 10, 20, 25, 50 y 100 jeringas (siendo estos últimos para uso exclusivo de hospitales)

- Solución inyectable en ampollas conteniendo: 2000 UI / 1,0 ml y 4000 UI / 2,0 ml. En envases conteniendo: 1, 3 o 5 ampolla cada uno y envases de 10, 20, 25, 50 o 100 ampollas (siendo estos últimos para uso exclusivo de hospitales).

- Polvo liofilizado en viales conteniendo: 1000 UI y una ampolla de 0,5 ml con agua para inyectables para reconstituir, 2000 UI y una ampolla de 1,0 ml con agua para inyectables para reconstituir, 4000 UI y una ampolla de 2,0 ml con agua para inyectables para reconstituir, 10.000 UI y una ampolla de 1,0 ml con agua para inyectables para reconstituir. En envases conteniendo 1, 3 o 5 viales cada uno y envases de 10, 20, 25, 50 y 100 viales (siendo estos últimos para uso exclusivo de hospitales)

Algunas de las presentaciones / formas farmacéuticas pueden no estar comercializadas

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.259
Directora Técnica - Apodada
Gemabiotec S.A.U.

Original



**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN
Certificado N°: 56.196**

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Puede informar los eventos adversos a GEMABIOTECH S.A.U.: Llamando en forma gratuita al 0-800-888-0009 o enviando un mail a la unidad de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@gemabiotech.com.

GEMABIOTECH S.A.U.

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

Director Técnico: Mónica Bustos, Farmacéutica.

Elaboración: Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas, CP B1667JHM,
Pcia. de Buenos Aires

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

Última revisión autorizada:

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.259
Directora Técnica - Apoderada
Gemabiotech S.A.U.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1283-17-6

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.