

ANEXO I

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

El CPMP, tras examinar las cuestiones objeto de desacuerdo y las respuestas proporcionadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización, que figuran en el informe arbitral de evaluación de la modificación, considera que las objeciones presentadas por Alemania no son óbice para la aprobación de la modificación solicitada.

Se modificó el resumen de las características del producto para definir claramente las indicaciones, subrayar la contraindicación del uso concomitante del producto con radioterapia, y clarificar el texto sobre el riesgo y las precauciones que deben tomarse con respecto a la trombocitopenia. Se incluyó también una breve descripción de los ensayos clínicos para las dos indicaciones.

Sobre la base de los datos disponibles, el CPMP consideró que la valoración del riesgo-beneficio de Leucomax se inclina a favor del producto para las siguientes indicaciones:

1.

- Reducción del riesgo de infección debido a neutropenia en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica para enfermedades malignas

- Reducción de la duración de la neutropenia en pacientes sometidos a terapia mielosupresiva tras el trasplante autólogo de médula ósea (TMO), en pacientes que se considere que tienen un alto riesgo de neutropenia severa prolongada y en pacientes con evidencia de fallo del injerto.

El CPMP recomendó la modificación del Resumen de las Características del Producto y la concesión de la modificación de las Autorizaciones de Comercialización en relación con las cuales se adjuntaba en el Anexo III el Resumen de las Características del Producto de Leucomax/Mielogen/SCH39300 (ver el Anexo II).

Leucomax es un medicamento que debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado.

Se modificó el resumen de las características del producto de Leucomax para reflejar mejor los conocimientos actualmente disponibles.

Se acordó modificar el RCP para definir claramente las indicaciones, subrayar los motivos de la contraindicación del uso concomitante del producto con radioterapia e incluir las precauciones relevantes en relación con el riesgo de trombocitopenia. Además se incluyó en el apartado 5.1, Propiedades farmacodinámicas, la descripción de los resultados correspondientes a los principales ensayos clínicos randomizados controlados.

RESUMEN GLOBAL DE LA EVALUACION CIENTIFICA DE Leucomax/Mielogen /SCH39300 (véase el Anexo II)

Los datos disponibles demuestran que el producto reduce la duración de la neutropenia después de mieloablación y TMO autólogo, momento en el que los pacientes corren un grave riesgo de contraer enfermedades bacterianas. El perfil de seguridad se describe de manera satisfactoria y parece aceptable.

Eficacia clínica / Seguridad

Parece ser que la administración de GM-CSF después de quimioterapia puede reducir el riesgo de infección debido a la mielotoxicidad del tratamiento antineoplásico administrado; no obstante, la intensidad de dosis del tratamiento no se ve afectada por la administración de GM-CSF. En la actualidad puede afirmarse que se han visto defraudadas las expectativas existentes hace una década de que la administración de factores estimulantes de colonias mejorase el desenlace de pacientes tratados con (radio-) quimioterapia para enfermedades malignas, evitando la neutropenia causada por la toxicidad limitante de la dosis de estos tratamientos. No existen pruebas convincentes de que la administración de Leucomax pueda mejorar el desenlace de los pacientes con enfermedades malignas en términos de supervivencia global o respuesta del tumor con una mayor intensidad de dosis.

Cuando se ha utilizado un GM-CSF en el marco de quimioterapia, se ha observado siempre una menor duración de la neutropenia y una disminución de las infecciones.

La “Note for Guidance on clinical trials with haematopoietic factors for the prophylaxis of infection following myeloblastic therapy” del CPMP (CPMP/EWP/555/95) indica claramente que el principal objetivo de la realización de ensayos de fase III con factores de crecimiento hematopoyéticos debe ser la disminución de la frecuencia de infecciones. En la evaluación de Leucomax, la infección se definió utilizando un algoritmo derivado prospectivamente por el Grupo Cooperativo Alemán del Linfoma. El nivel de gravedad se basó en una serie de factores, entre ellos la administración de antibióticos por vía oral, el número y la duración de antibióticos y la persistencia de fiebre. En los ensayos clínicos se observó una disminución del riesgo de contraer infección en el grupo que recibió GM-SCF en comparación con el grupo que no lo recibió, que se tradujo en una disminución significativa del uso y la duración de antibióticos por vía intravenosa. La duración del tratamiento antibiótico fue también más corta. Estos resultados se tradujeron en una menor proporción de pacientes hospitalizados y en una menor duración de la hospitalización.

Varios ensayos clínicos con GM-CSFs en general (y molgramostim en particular) indican que el beneficio y el riesgo del tratamiento con molgramostim en el marco de un tratamiento mielotóxico dependen de diversos factores que todavía no han sido plenamente identificados, tales como el momento de administrar el tratamiento de molgramostim en relación con el tratamiento mielotóxico y la intensidad de éste último.

En un ensayo doble ciego randomizado (CSF-B301) en el que participaron 172 pacientes con linfoma no Hodgkin de alto grado tratados con COP-BLAM, la administración de GM-CSF redujo el riesgo de infección. Asimismo, se observó un pequeño aumento de la intensidad de dosis de COP-BLAM que no se tradujo en un aumento de la supervivencia.

En un ensayo abierto randomizado con sargramostim (Bunn y cols.) en el que se administraron VP-16 y cisplatino en los días 1 al 3 de cada ciclo (ciclos de 18 días; 6 ciclos en total) e irradiación torácica de campo amplio cinco días a la semana a 230 pacientes con SCLC limitada, se obtuvieron los siguientes resultados en relación con el GM-CSF (en comparación con la ausencia de tratamiento con GM-CSF): mayor recuento de neutrófilos, más trombocitopenias de grado III ó IV (en particular durante el ciclo 2) y mayor mortalidad tóxica. Además, se observaron tendencias desfavorables en términos de un mayor uso de antibióticos por vía intravenosa, una menor tasa de respuesta completa y una menor supervivencia. La administración de GM-CSF no tuvo ningún efecto aparente en la intensidad de la radioterapia administrada, pero la dosis de quimioterapia administrada fue menor en el grupo que recibió GM-CSF. El resultado desfavorable a corto plazo en los pacientes que recibieron

GM-CSF se explicó por la administración parcialmente solapada de radioterapia con GM-CSF, esto es, por el uso concomitante de GM-CSF e irradiación torácica de campo amplio. El uso concomitante de Leucomax y radioterapia de campo amplio está contraindicado y en el RCP se explican ahora las principales razones de esta contraindicación.

En un ensayo randomizado en el que participaron 408 pacientes tratados con GM-CSF o placebo después de tratamiento mieloablativo (principalmente para el linfoma no Hodgkin o la enfermedad de Hodgkin), seguido de trasplante autólogo de médula ósea o trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se observó un marcado efecto del GM-CSF en términos de una reducción de la duración de la neutropenia. Aparte de ese resultado, no se observaron diferencias relevantes en cuanto al desenlace para GM-CSF y placebo, en particular en términos de riesgo de infección.

El CPMP convocó una reunión de expertos ad-hoc. Los titulares de las autorizaciones de comercialización realizaron una presentación oral.

Con el fin de evaluar la posibilidad de extraer conclusiones de los ensayos CSF-B301 y Bunn y cols., el grupo de expertos consideró la conveniencia de que los titulares de las autorizaciones de comercialización de Leucomax se comprometieran a realizar un metaanálisis de todos los ensayos clínicos randomizados controlados que hubieran investigado la administración de GM-CSF después de quimioterapia frente a la ausencia de tratamiento con GM-CSF en pacientes con enfermedades malignas. El grupo de expertos debatió los detalles metodológicos de ese metaanálisis, junto con los titulares de las autorizaciones de comercialización.

En la reunión de expertos ad hoc se concluyó que un metaanálisis no sería útil, puesto que no añadiría nada nuevo a la información ya existente. Por la naturaleza de estos ensayos, el metaanálisis combinaría ensayos muy heterogéneos con importantes diferencias en cuanto a la enfermedad subyacente, los tratamientos y la selección de los pacientes, dificultando así la interpretación global de los resultados.

No se consideró viable ni necesaria la realización de otros estudios clínicos. El grupo propuso la modificación del Resumen de las Características del Producto para definir claramente las indicaciones, subrayar la contraindicación del uso concomitante del producto con radioterapia e incluir las precauciones relevantes para el riesgo de trombocitopenia.

Modificación del Resumen de las Características del Producto

4.1 Indicaciones terapéuticas

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 está indicado para reducir el riesgo de infección debido a neutropenia en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica para enfermedades malignas (ver apartado 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo, Pruebas de laboratorio). Este riesgo de infección debido a la neutropenia, y por lo tanto el beneficio clínico del tratamiento con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300, depende de la intensidad de la quimioterapia citotóxica administrada.

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 está indicado para la reducción de la duración de la neutropenia en pacientes sometidos a terapia mielosupresiva tras el trasplante autólogo de médula ósea (TMO), en pacientes que se considere que tienen un alto riesgo de neutropenia severa prolongada y en pacientes con evidencia de fallo del injerto.

Los datos clínicos en el uso de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 tras TMO alogénico o tras trasplante de células progenitoras de sangre periférica (PBSC) son insuficientes para recomendar su uso.

4.3 Contraindicaciones

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 está contraindicado en:

- pacientes con un historial de hipersensibilidad al molgramostim o cualquier componente de la formulación inyectable.
- uso concomitante con radioterapia de campo amplio porque los pacientes tratados con GM-CSF tienen una mayor incidencia de efectos adversos pulmonares, incluyendo muertes.
- para permitir un aumento de la intensidad de la dosis de quimioterapia citotóxica sobre regímenes de dosis establecidos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Los pacientes tratados con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 tienen un mayor riesgo

de trombocitopenia. Se recomienda la monitorización regular del recuento de plaquetas y del hematocrito.

Pruebas de laboratorio – Deberán realizarse los controles hematológicos habituales (hemograma completo, recuento de plaquetas y fórmula), además de monitorizar los niveles de albúmina durante el tratamiento con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyético, el GM-CSF ha mostrado, *in vitro*, propiedades estimuladoras sobre células endoteliales humanas.

1.1.1.1.1 Efectos observados en ensayos clínicos en el marco de la quimioterapia

En un ensayo randomizado, doble ciego con 172 pacientes con linfoma no Hodgkin de alto grado tratados con COP-BLAM, la administración de GM-CSF redujo el riesgo de infección. También se observó un pequeño aumento en la intensidad de la dosis de COP-BLAM lo que no se tradujo en un aumento de la supervivencia.

1.1.1.1.2 Efectos observados en ensayos clínicos en el marco del trasplante autólogo de médula ósea

En un ensayo randomizado con 408 pacientes tratados con GM-CSF o placebo después de la terapia mielosupresiva (predominantemente para linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin) seguido de un trasplante autólogo de médula ósea o trasplante de células progenitoras periféricas, los pacientes de la rama de GM-CSF mostraron una menor duración de la neutropenia. Sin embargo, no se han demostrado diferencias relevantes en los desenlaces para GM-CSF y placebo, en particular, en términos de riesgo de infección.

ANEXO II

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES / TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, PRESENTACIÓN Y TAMAÑO DEL ENVASE EN LOS ESTADOS MIEMBROS

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de comercialización</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Presentación</u>	<u>Tamaño del envase</u>	<u>Vía de administración</u>	
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunnerstrasse 59, A-1235, Viena AUSTRIA	1. Leucomax "Novartis"	150 mcg	Polvo disolvente	y para vial de vidrio	1 vial y 1 ampolla	Intravenosa	
			300 mcg	solución inyectable	(polvo)	por envase (todas las dosis)	Subcutánea	
	AESCA Chemisch- Pharmazeutische Fabrik GmbH Badener Strasse 23, A-2514 Traiskirchen AUSTRIA	2. Leucomax "AESCA"	400 mcg		Ampolla de vidrio	5 viales y 5 ampollas	por envase (todas las dosis)	
			150 mcg	Polvo disolvente	y (Disolvente) para			
			300 mcg	solución inyectable				
			400 mcg					
Bélgica	Novartis Pharma SA Chaussée de Haecht 226, B-1030 Bruselas BÉLGICA	Leucomax	150 mcg	Polvo disolvente	y vial de vidrio	1 vial y 1 ampolla	Intravenosa	
			300 mcg	solución inyectable	para (polvo)	por envase (todas las dosis)	Subcutánea	
			400 mcg		Ampolla de vidrio	5 viales y 5 ampollas	por envase (todas las dosis)	
				(Disolvente)				

Dinamarca	El Titular de Autorización de Comercialización conjuntas:	Leucomax	150 mcg 300 mcg 400 mcg	Polvo disolvente solución inyectable	y vial de vidrio para (polvo)	1 vial y 1 ampolla por envase (todas las dosis)	Intravenosa Subcutánea
	Novartis Healthcare A/S				Ampolla de vidrio		
	Lyngbyvej 172, DK-2100 Copenhagen,				(Disolvente)		
	DINAMARCA						
	y						
	Schering-Plough A/S						
	Lyngbyvej 12, DK-3520 Farum						
	DINAMARCA						

Finlandia	Empresa Plough (Brinny)	Schering- Leucomax	150 mcg 300 mcg 400 mcg	Polvo disolvente solución inyectable	y vial de vidrio para (polvo)	1 vial y 1 ampolla por envase (todas las dosis)	Intravenosa Subcutánea
	Innishannon				Ampolla de vidrio		
	County Cork	IRLANDA			(Disolvente)		

<u>Estado miembro</u>	1.1.1.2 Titular de la autorización	1.1.1.3 <u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	1. <u>Tamaño del envase</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia			Polvo disolvente	y para	1 vial y 1 ampolla Intravenosa

de
com
ercia
lizac
ión

50 mcg solución
inyectable
150 mcg
300 mcg
400 mcg

por envase (todas las Subcutánea
dosis)
+ 2 agujas por
embalaje

Titular

El Titular de]
Autorización d
Comercialización conjunt
es:

Laboratoires NOVARTIS

2 et 4, rue Lionel Terray

92506, Rueil Malmaison Leucomax
FRANCIA

y

Schering-Plough

92, rue Baudin

Cedex FRANCIA

Alemania Novartis Pharma GmbH (1) Leucomax
Roonstrasse 25,
D-90429 Nürnberg

150 mcg Polvo
disolvente
300 mcg solución
inyectable
400 mcg

vial de vidrio
(polvo)
Ampolla de
vidrio
(Disolvente)

y vial de vidrio 1 vial y 1 ampolla Intravenosa
para (polvo) por envase (todas las Subcutánea
dosis)
Ampolla de
vidrio 5 viales y 5 ampollas

ALEMANIA

(Disolvente) por envase (todas las dosis)

Essex Pharma GmbH (2*) SCH39300/15 150 mcg Polvo
 Thomas-Dehler Strasse 300 mcg disolvente
 27, SCH39300/300 solución
 D-81737 München 400 mcg inyectable
 ALEMANIA SCH39300/400

y
para

(300 + 400 mcg
dosis)

* No publicitado

Grecia

Novartis [Hellas] (1) Leucomax 150 mcg Polvo
 S.A.C.I. 300 mcg disolvente
 Crtra nacional, Km 12, nº 400 mcg solución
 GR-14451 Atenas inyectable
 GRECIA
 (2) Mielogen 150 mcg Polvo
 Schering-Plough S.A. 300 mcg disolvente
 AG. Dimitriou 63 400 mcg solución
 GR-17455 Atenas inyectable
 GRECIA

y vial de vidrio 1 vial y 1 ampolla Intravenosa
 para (polvo) por envase (todas las Subcutánea
 dosis)
 Ampolla de
 vidrio

(Disolvente)

y
para

<u>Estado miembro</u>	1.1.1.5 Titular	Nombre comercial	Dosis	<u>Forma farmacéutica</u>	Presentación	Tamaño del envase	Vía de administración
Irlanda	autorización de comercialización	Leucomax	150 mcg 300 mcg 400 mcg	Polvo disolvente solución inyectable	y para vial de vidrio (polvo) Ampolla de vidrio (Disolvente)	1 vial y 1 ampolla por envase (todas las dosis)	Intravenosa Subcutánea

Titular

Schering-Plough Ltd

Shire Park,

Welwyn Garden City,

Hertfordshire, AL7 1TW,
Reino Unido

Italia	Novartis Farma S.p.A.	(1) Leucomax	150 mcg 300 mcg 400 mcg	Polvo disolvente solución inyectable	y para vial de vidrio (polvo) Ampolla de vidrio (Disolvente)	1 vial y 1 ampolla por envase (todas las dosis) 3 viales y 3 ampollas por envase (todas las dosis)	Intravenosa Subcutánea
	S.S. 233 (Varesina), Km 20,5 21040 Origgio (VA) ITALIA						

	Schering-Plough S.p.A.					(150 + 300 mcg dosis)
	Via Ripamonti, 89	(2) Mielogen	150 mcg	Polvo	y	
	20141 Milano ITALIA		300 mcg	disolvente	para	
			400 mcg	solución		
				inyectable		
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH	Leucomax	150 mcg	Polvo	y vial de vidrio	1 vial y 1 ampolla Intravenosa
	Roonstrasse 25		300 mcg	disolvente	para (polvo)	por envase (todas las Subcutánea
	D-90429 Nürnberg		400 mcg	solución	Ampolla de	dosis)
	ALEMANIA			inyectable	vidrio	(300 + 400 mcg
					(Disolvente)	dosis)
Países Bajos	Novartis Pharma B.V.	Leucomax	150 mcg	Polvo	y vial de vidrio	1 vial y 1 ampolla Intravenosa
	Raapopseweg 1		300 mcg	disolvente	para (polvo)	por envase (todas las Subcutánea
	Postbus 241		400 mcg	solución	Ampolla de	dosis)
	6800 LZ Arnhem			inyectable	vidrio	
	Países Bajos				(Disolvente)	
Portugal	Novartis Farma -	Leucomax	150 mcg	Polvo	y vial de vidrio	1 vial y 1 ampolla Intravenosa
	Produtos Farmacêuticos		300 mcg	disolvente	para (polvo)	por envase (todas las Subcutánea
	SA			solución	Ampolla de	dosis)
	Estrada dos Casais, Alto			inyectable		

	do Forte, 2735 Rio de Mouro PORTUGAL		400 mcg		vidrio (Disolvente)
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764, 08013-Barcelona ESPAÑA	Leucomax	150 mcg 300 mcg 400 mcg	Polvo disolvente solución inyectable	y vial de vidrio 1 vial y 1 ampolla Intravenosa para (polvo) por envase (todas las Subcutánea dosis) Ampolla de vidrio (Disolvente)
Suecia	Schering-Plough Europe Rue de Stalle 73, B-1180 Bruselas BÉLGICA Agente. Novartis Sverige AB, PO Box 1150, S-183 11 Täby SUECIA	Leucomax	150 mcg 300 mcg 400 mcg	Polvo solución inyectable	para vial de vidrio 1 vial y 1 ampolla Intravenosa (polvo) por envase (todas las Subcutánea dosis) Ampolla de vidrio (Disolvente)
Reino	Schering-Plough Ltd	Leucomax	150 mcg	Polvo solución	para vial de vidrio 1 vial y 1 ampolla Intravenosa por envase (todas las

Unido	Shire Park, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 1TW, Reino Unido	300 mcg inyectable 400 mcg	(polvo) dosis) Ampolla de vidrio (Disolvente)	Subcutánea
-------	--	-------------------------------	--	------------

ANEXO III

RESUMEN MODIFICADO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo	1.1.1.6 Cantidad por vial	
Molgramostim:		
U.I.	1,67 x 10 ⁶	3,33 x 10 ⁶
(microgramos)	4,44 x 10 ⁶	
	(150)	(300)
	(400)	

Molgramostim, factor humano recombinante estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (rHuGM-CSF), es una proteína no glicosilada soluble en agua, con isoleucina en la posición 100. Contiene 127 aminoácidos y tiene un peso molecular de 14.477 daltons. El molgramostim es producido por una cepa de *Escherichia coli* que posee un plásmido obtenido por ingeniería genética, el cual contiene el gen humano de GM-CSF.

Para la lista de excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado estéril para ser reconstituido con agua esterilizada para inyección, para administración intravenosa o subcutánea.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 está indicado para reducir el riesgo de infección debido a neutropenia en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica para enfermedades malignas (ver apartado 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo, Pruebas de laboratorio). Este riesgo de infección debido a la neutropenia, y por lo tanto el beneficio clínico del tratamiento con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300, depende de la intensidad de la quimioterapia citotóxica administrada.

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 está indicado para la reducción de la duración de la neutropenia en pacientes sometidos a terapia mielosupresiva tras el trasplante autólogo de médula ósea (TMO), en pacientes que se considere que tienen un alto riesgo de neutropenia severa prolongada y en pacientes con evidencia de fallo del injerto.

Los datos clínicos en el uso de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 tras TMO alogénico o tras trasplante de células progenitoras de sangre periférica (PBSC) son insuficientes para recomendar su uso.

4.2 Posología y forma de administración

Las pautas posológicas de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 varían según la indicación a tratar. La dosis máxima diaria de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 no debería exceder de 0,11 millones de U.I./kg (10 microgramos/kg).

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 debe ser reconstituido antes de su administración. (Ver apartado 6.6. Instrucciones para reconstitución).

Las pautas posológicas recomendadas son:

Quimioterapia del cáncer

0,06 a 0,11 millones de U.I./kg por día (de 5 a 10 microgramos/kg por día) por vía subcutánea. El tratamiento **no** debe iniciarse simultáneamente con la quimioterapia sino que debe iniciarse como mínimo 24 horas después de la última dosis de quimioterapia y debe seguir administrándose durante 7–10 días. La dosis inicial podría ser de 0,06 millones de U.I./kg por día (5 microgramos/kg por día).

Trasplante de médula ósea (TMO)

0,11 millones de U.I./kg por día (10 microgramos/kg por día) por vía intravenosa; administrar la infusión durante 4–6 horas durante un máximo de 30 días, empezando al día siguiente del trasplante.

Continuar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 1000/\text{mm}^3$.

4.3 Contraindicaciones

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 está contraindicado en:

- pacientes con un historial de hipersensibilidad al molgramostim o cualquier componente de la formulación inyectable.
- uso concomitante con radioterapia de campo amplio porque los pacientes tratados con GM-CSF tienen una mayor incidencia de efectos adversos pulmonares, incluyendo muertes.
- para permitir un aumento de la intensidad de la dosis de quimioterapia citotóxica sobre regímenes de dosis establecidos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 debe ser utilizado bajo supervisión de un especialista experimentado en el tratamiento de patologías oncológicas, afectaciones hematopoyéticas o enfermedades infecciosas.

La primera dosis de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 debe administrarse bajo supervisión médica.

Precauciones especiales de empleo

Se han presentado reacciones de hipersensibilidad intensas agudas que suponen una amenaza para la vida, incluyendo anafilaxis, angioedema o broncoconstricción en pacientes que recibían LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300. Si este tipo de reacciones se presentan, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 y no volver a administrarlo.

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 debe utilizarse con precaución en pacientes neutropénicos que estén recibiendo quimioterapia para procesos malignos mieloides. En estos pacientes, se sopesará el beneficio de una reducción del período neutropénico frente al riesgo teórico de crecimiento tumoral asociado a una estimulación con citoquinas. LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 no debe ser utilizado en pacientes con más del 5% de mieloblastos en la médula ósea y/o sangre periférica después de completar la quimioterapia.

En los ensayos clínicos, LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 se ha asociado de forma no habitual* con pericarditis y raramente* con pleuritis, derrame pleural y pericárdico. Si estas reacciones se producen, debe suspenderse el tratamiento con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300.

Los pacientes con enfermedad pulmonar preexistente podrían sufrir disminución de la función pulmonar y disnea, por lo que deberán monitorizarse estrechamente cuando sean tratados con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300.

El inicio de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea asociados con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, podrían ser signos preliminares de fallo respiratorio o síndrome de distress respiratorio del adulto (ARDS). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 e instaurar el tratamiento apropiado.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas descritas al inicio del tratamiento fueron principalmente leves o moderadas en cuanto a la intensidad, e incluyeron escalofríos, disnea, fiebre, náuseas, vómitos, dolor torácico inespecífico, astenia, hipotensión o rubor. Estos síntomas en muy pocas ocasiones requirieron retirar LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 y fueron tratados sintomáticamente.

En casos aislados, se desarrolló enfermedad autoinmune o se exacerbó durante el tratamiento con rHuGM-CSF; por consiguiente, este dato deberá tenerse en cuenta cuando se administre LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 a pacientes con antecedentes o predisposición a enfermedad autoinmune, incluyendo trombocitopenia autoinmune.

Los pacientes tratados con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 tienen un mayor riesgo de trombocitopenia. Se recomienda la monitorización regular del recuento de plaquetas y del hematocrito.

Pruebas de laboratorio – Deberán realizarse los controles hematológicos habituales (hemograma completo, recuento de plaquetas y fórmula), además de monitorizar los niveles de albúmina durante el tratamiento con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300.

Uso en pediatría – La seguridad de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 se ha demostrado en un número limitado de pacientes menores de 18 años. No existen diferencias aparentes en cuanto a las reacciones adversas descritas en estos pacientes y los adultos.

Uso en ancianos – No existen diferencias aparentes en cuanto a la seguridad de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 entre pacientes ancianos y no ancianos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Puesto que el tratamiento con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 ha sido asociado con un descenso de la albúmina sérica, deberá ajustarse la dosis de los fármacos altamente unidos a la misma.

Aunque no se ha descrito ninguna interacción medicamentosa adversa con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300, la posibilidad de una interacción fármaco-fármaco no puede ser excluida por completo.

4.6 Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 para el uso durante el embarazo en humanos. Estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. En modelos de primates, la administración de molgramostim estuvo asociada con muerte fetal y aborto espontáneo a dosis de 0,07 y 0,11 millones de U.I./kg por día (6 y 10 microgramos/kg por día).

En ausencia de datos clínicos en el embarazo, se sopesará el beneficio terapéutico para la paciente frente al riesgo potencial para el progreso del embarazo.

Madres lactantes – No se conoce si LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 se excreta en la leche materna. Sin embargo, debido a los posibles efectos adversos en niños, no se recomienda la lactancia en mujeres tratadas con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300.

Efecto sobre la fertilidad – No se han realizado estudios en humanos para determinar los efectos de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Ninguno conocido.

4.8 Reacciones adversas

Puesto que muchos de los efectos adversos reportados durante los ensayos clínicos de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 están a menudo asociados con la propia enfermedad o bien con enfermedades concomitantes o su medicación, no puede establecerse una relación causal definitiva de estos efectos con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300. La mayoría de las reacciones adversas observadas fueron leves o moderadas en cuanto a su intensidad. En raras ocasiones fueron graves o supusieron una amenaza para la vida del paciente.

Los efectos adversos más frecuentes* para todas las indicaciones fueron fiebre, náuseas, disnea, diarrea, erupción cutánea, escalofríos, reacción en el lugar de la inyección (en administración subcutánea), vómitos, fatiga, anorexia, dolor musculoesquelético y astenia.

Los acontecimientos adversos no habituales* incluían: dolor torácico inespecífico, estomatitis, dolor de cabeza, aumento de la sudoración, dolor abdominal, prurito, vértigo, edema periférico, parestesia y mialgia, anafilaxis, broncoespasmo, fallo cardíaco, confusión, hipotensión, anomalías en el ritmo cardíaco, pericarditis, edema pulmonar.

Las reacciones graves, las cuales ocurrieron raramente* en los ensayos clínicos, incluyeron: síndrome de extravasación capilar, alteraciones cerebrovasculares, convulsiones, hipertensión, hipertensión intracraneal, derrame pericárdico, derrame pleural y síncope.

Se ha informado de casos de infiltrados pulmonares; en unos pocos casos el resultado fue fallo respiratorio o síndrome de distress respiratorio del adulto (ARDS), que puede ser fatal.

Hallazgos de laboratorio – En todos los grupos de pacientes, los cambios en los valores de laboratorio más frecuentes fueron disminución del número de plaquetas, descenso del nivel de hemoglobina, descenso del nivel de albúmina sérica y aumento del número de eosinófilos (en valor absoluto y porcentaje). Debido a la asociación con quimioterapia mielosupresiva, la relación causal de estos cambios con LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 es difícil de evaluar.

La frecuencia de unión de anticuerpos al molgramostim, determinada mediante el método ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) y bioensayo, resultó ser del 1% postratamiento. En estos pacientes no se demostró ninguna pérdida de actividad del LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300.

4.9 Sobredosis

Como para cualquier compuesto farmacológicamente activo, está indicado el tratamiento sintomático con monitorización frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente en caso de presentarse las reacciones graves descritas con anterioridad. En algunos pacientes en tratamiento con dosis de 20 a 30 microgramos/kg por día, se han observado los siguientes síntomas: taquicardia, hipotensión, disnea, síntomas parecidos a la gripe. Estos síntomas desaparecen rápidamente con tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citoquinas, código ATC: L03 A A03

El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos es una glicoproteína multi-linaje que interviene en la regulación de la hematopoyesis y en la activación de células mieloides maduras. *In vitro*, el molgramostim, GM-CSF humano recombinante, estimula la proliferación y diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas, estimulando la producción de granulocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos T.

Los estudios realizados en muestras recién obtenidas de tejido tumoral en el ensayo clonogénico de tumores humanos han demostrado, que molgramostim ni estimula ni inhibe el crecimiento de las células tumorales. El rHuGM-CSF puede aumentar la expresión de la mayoría de los antígenos de histocompatibilidad tipo II sobre los monocitos humanos y puede aumentar la producción de anticuerpos. Además, el rHuGM-CSF manifiesta efectos marcados sobre la actividad funcional de los neutrófilos maduros, incluyendo un aumento de la fagocitosis de bacterias, un aumento de la citotoxicidad sobre las células malignas y preparación de los neutrófilos para aumentar el metabolismo oxidativo, una importante reacción relacionada con la defensa del huésped.

La administración subcutánea o de un bolus intravenoso de molgramostim a monos cinomolgus produjo un aumento significativo del número de leucocitos circulantes. Recuentos diferenciales seriados indican que este aumento se debe fundamentalmente a los granulocitos neutrófilos y secundariamente a los linfocitos y eosinófilos. En un estudio de la cinética de la respuesta, el efecto de una dosis única de molgramostim se presentó al cabo de 1 a 4 horas y alcanzó el máximo a las 6–18 horas después del inicio de la administración. Los resultados de un estudio dosis-respuesta en monos cinomolgus que recibieron un bolus intravenoso de molgramostim durante 5 días consecutivos, indican que la respuesta máxima puede alcanzarse a la dosis de 0,17 millones U.I./kg por día (15 microgramos/kg por día). Molgramostim ha demostrado también estimular el aumento del número de leucocitos en un mono cinomolgus leucopénico tratado previamente con ciclofosfamida.

Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyético, el GM-CSF ha mostrado, *in vitro*, propiedades estimuladoras sobre células endoteliales humanas.

1.1.1.6.1 Efectos observados en ensayos clínicos en el marco de la quimioterapia

En un ensayo randomizado, doble ciego con 172 pacientes con linfoma no Hodgkin de alto

grado tratados con COP-BLAM, la administración de GM-CSF redujo el riesgo de infección. También se observó un pequeño aumento en la intensidad de la dosis de COP-BLAM lo que no se tradujo en un aumento de la supervivencia.

1.1.1.6.2 Efectos observados en ensayos clínicos en el marco del trasplante autólogo de médula ósea

En un ensayo randomizado con 408 pacientes tratados con GM-CSF o placebo después de la terapia mielosupresiva (predominantemente para linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin) seguido de un trasplante autólogo de médula ósea o trasplante de células progenitoras periféricas, los pacientes de la rama de GM-CSF mostraron una menor duración de la neutropenia. Sin embargo, no se han demostrado diferencias relevantes en los desenlaces para GM-CSF y placebo, en particular, en términos de riesgo de infección.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Estudios realizados en ratas mostraron que la radioactividad se distribuyó ampliamente después de la administración de ^{125}I -rHuGM-CSF. El fármaco se metabolizó y se excretó rápidamente. Los perfiles farmacocinéticos de molgramostim fueron similares en monos, varones voluntarios sanos y pacientes. Después de dosis subcutáneas de 0,03, 0,11 ó 0,22 millones de U.I./kg (3, 10 ó 20 microgramos/kg) y después de dosis intravenosas de 0,03 a 0,33 millones de U.I./kg (de 3 a 30 microgramos/kg), los incrementos en el área total bajo la curva (AUC) estuvieron relacionados con la dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas de molgramostim se alcanzaron en 3–4 horas después de la administración subcutánea. Molgramostatim tuvo una vida media de eliminación de 1 a 2 horas después de la administración intravenosa y de 2 a 3 horas después de la administración subcutánea. La vida media ligeramente superior observada tras administración subcutánea es debida, probablemente, a la absorción prolongada desde el lugar de inyección.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque el molgramostim es generalmente reconocido por su especificidad de especie, se realizaron estudios de toxicidad aguda en ratones, ratas y conejos. No se observaron efectos tóxicos en estas especies. La administración por bolus intravenoso de dosis únicas de 2000 microgramos/kg de molgramostim a 2 monos de corta edad, produjo un aumento de reticulocitos en el macho y un aumento de eosinófilos en la hembra. En monos, las administraciones repetidas de bolus intravenoso hasta un mes a dosis de hasta 3,33 millones de U.I./kg por día (300 microgramos/kg por día, hasta 30 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos) fueron bien toleradas en general, con cambios hematológicos (aumento del número de leucocitos) en sangre periférica, que refleja el efecto farmacológico sobre la médula ósea y tejidos hematopoyéticos extramedulares. Tres monos en el grupo de dosis alta murieron o fueron sacrificados hacia el final del período de dosificación. En éstos y en los monos a los que se les practicó la necropsia al final de 1 mes de dosificación, se presentó aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, lesiones cutáneas inflamatorias agudas locales y serositis o poliserositis. Los efectos fueron progresivos y relacionados con la dosis.

En monos, la administración subaguda de dosis supraterapéuticas es responsable de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos.

El molgramostim administrado subcutáneamente en ratas tuvo el potencial de causar irritación local de leve a moderada. Con una única inyección en la arteria medial de la oreja de conejo, se observó irritación local mínima tanto en los animales tratados con molgramostim como los tratados con el vehículo. Los estudios de evaluación de irritación local en monos rhesus mostraron que las lesiones inflamatorias de moderadas a graves se produjeron en y debajo de la piel en los lugares de inyección.

Las lesiones inflamatorias fueron el hallazgo más significativo encontrado en primates, administrando 1 ó 3,33 millones de U.I./kg (90 ó 300 microgramos/kg) de molgramostim (de 18 a 60 veces la dosis diaria en humanos).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol, ácido cítrico anhidro, fosfato sódico dibásico, polietilenglicol 3350, albúmina humana.

6.2 Incompatibilidades

No se recomienda el uso de catéteres de materiales de silicio.

6.3 Periodo de validez

24 meses cuando se almacena como se especifica.

6.4 Precauciones especiales de conservación

El polvo liofilizado estéril de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 debe conservarse a 2–8°C y debe protegerse de la luz. Después de la reconstitución con agua esterilizada para inyección, la solución de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 puede almacenarse hasta 24 horas, mantenida en frigorífico a 2–8°C. La solución de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 que no haya sido empleada debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

El polvo estéril liofilizado de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 está envasado en un vial de vidrio Tipo I con cierre de caucho de butilo o halobutilo con precinto de aluminio.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Reconstitución de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 – Añadir 1,0 ml de agua esterilizada para inyección al vial de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300. Agitar suavemente el vial para disolver el polvo completamente. Esto proporciona la cantidad indicada de LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 como solución isotónica, que puede ser utilizada para administración subcutánea. Cuando se diluye más de acuerdo a las instrucciones siguientes, LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 puede utilizarse para administración intravenosa durante un período de 4 a 6 horas a temperatura ambiente.

Desechar cualquier porción no empleada de la solución reconstituida.

Dilución para administración intravenosa – Las instrucciones para la dilución deben seguirse cuidadosamente para evitar pérdida de molgramostim como resultado de la adsorción al sistema de infusión.

Reconstituir cada uno de los viales requeridos de polvo liofilizado de la concentración adecuada de molgramostim con 1 ml de agua esterilizada para inyección. La solución de molgramostim reconstituida debe ser diluida a continuación con botellas o bolsas de infusión de 25 ml, 50 ml o 100 ml de solución salina normal o de dextrosa al 5% en agua. El número y concentración de viales de polvo liofilizado requeridos debe ser tal, que la solución de infusión obtenida contenga una concentración final de molgramostim de no menos de 0,08 millones de U.I. (7 microgramos) por ml. La solución para infusión resultante puede almacenarse hasta 24 horas cuando se conserva en frigorífico (2–8°C).

Se dispone de datos de compatibilidad que apoyan el uso de algunos equipos intravenosos, incluyendo el equipo de Administración I.V. de Travenol 2C0001, Infracix Air e Infusionsgerät R 87 Plus de Alemania, Souplex de Francia, Travenol C 033 y Steriflex de Reino Unido, Infracix Air Euroklappe-ISO y Soluset de España, y el equipo Linfosol de Italia para la administración de estas soluciones. Se ha observado una adsorción significativa de

LEUCOMAX / MIELOGEN / SCH39300 en catéteres con materiales de silicio, por lo que el uso de estos materiales no está recomendado.

Los productos de fármacos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en cuanto a la decoloración y presencia de partículas antes de su administración. La solución reconstituida es incolora o ligeramente amarilla. Para administración intravenosa se recomienda el uso de un filtro de baja unión a proteínas de 0,2 ó 0,22 micrómetros, en línea (p.ej. Millipore Durapore).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. NÚMERO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO