



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX2018-48642248-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX2018-48642248-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOSIDUS S.A., solicita la autorización de nuevos rótulos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada NEUTROMAX/ FILGRASTIM, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 44.524.

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

Que en el IF-2020-14068857-APN-DERM#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízanse a la firma BIOSIDUS S.A., los nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada NEUTROMAX/ FILGRASTIM, forma farmacéutica: SOLUCION

INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 44.524.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2020-16909070-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-16909143-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 4°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N°44.524 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 5°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2018-48642248-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.21 18:23:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.21 18:24:37 -03:00

10

NEUTROMAX®
FILGRASTIM
300 µg - 480 µg
Solución Inyectable
Industria Argentina - Venta bajo Receta

Descripción

NEUTROMAX® contiene filgrastim (código ATC L03AA02, factor estimulante de colonias de granulocitos humano, recombinante, metionilado) como principio activo; proteína no glicosilada altamente purificada, compuesta por 175 aminoácidos. El filgrastim es el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) humano producido mediante tecnología de ADN recombinante a partir de una cepa de la bacteria *Escherichia coli*, modificada genéticamente por adición del gen que codifica el G-CSF humano. La proteína tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia esperable a partir del ADN del gen de G-CSF, con el agregado del aminoácido metionina en la posición N-terminal, necesario para la expresión en la bacteria *E. coli*. Por ser producido en *E. coli*, el filgrastim no es glicosilado, a diferencia de la proteína natural. La solución inyectable de NEUTROMAX® es un líquido estéril, transparente, incoloro, libre de conservantes.

Composición

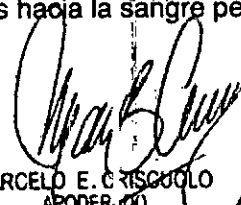
Cada vial/jeringa prellenada contiene:

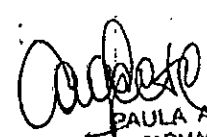
	NEUTROMAX 300 µg	NEUTROMAX 480 µg
Principio activo		
Filgrastim	300 µg	480 µg
Excipientes		
Sorbitol	50,00 mg	80,00 mg
Polsorbato 80	0,004%	0,004%
Ácido acético glacial	0,60 mg	0,96 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	pH = 4,0	pH = 4,0
Agua para inyectables USP c.s.p.	1,00 ml	1,60 ml

Indicaciones y uso

- 1) **Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora.**
 NEUTROMAX® reduce la incidencia y duración de la neutropenia y la neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional por enfermedades malignas (excepto leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).
- 2) **Pacientes con leucemia mieloide aguda sometidos a quimioterapia de inducción o consolidación.**
 NEUTROMAX® está indicado para reducir el tiempo de recuperación de los neutrófilos y la duración de la fiebre después de la quimioterapia de inducción o consolidación de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA)
- 3) **Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea.**
 NEUTROMAX® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y sus secuelas clínicas (por ejemplo, neutropenia febril) en pacientes con neoplasias no mieloides que reciben tratamiento con quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea o de células madre periféricas.
- 4) **Pacientes en los que se induce movilización de células progenitoras hemopoyéticas hacia sangre periférica, para su posterior recolección e infusión autóloga o alogénica.**
 NEUTROMAX® está indicado para inducir la movilización de células progenitoras hemopoyéticas hacia la sangre periférica para su recolección mediante leucoaféresis.

1 de 18


 MARCELO E. CRISCUOLO
 APODERADO
 BIOSIDUS S.A.
 D.N.I. 10.822.775


 IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT
 PAULA A. OLCESE
 FARMACEUTICA
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 BIOSIDUS S.A.
 Página 12 de 235

5) **Pacientes con Neutropenia Crónica Severa** (neutropenia congénita severa (NCS), neutropenia cíclica, o neutropenia idiopática).

La administración prolongada de NEUTROMAX® está indicada para disminuir la incidencia y duración de complicaciones de la neutropenia (por ejemplo, fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita severa (NCS), neutropenia cíclica, o neutropenia idiopática (historia de infecciones severas o recurrentes).

6) **Pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación** (Síndrome de irradiación aguda)

NEUTROMAX® está indicado para aumentar la supervivencia en pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación.

7) **Neutropenia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)**

NEUTROMAX® está indicado para el tratamiento de pacientes con SIDA que presentan neutropenia persistente, asociada a infecciones por organismos oportunistas (como el citomegalovirus), o a agentes antivirales (como zidovudina o ganciclovir).

Acción Farmacológica:

Los factores estimulantes de colonias endógenos actúan sobre células progenitoras hematopoyéticas por unión a receptores de superficie celular específicos, estimulando la proliferación y diferenciación de las mismas, así como sobre algunas actividades funcionales de las células diferenciadas.

El G-CSF endógeno es un factor estimulante de colonias de linaje específico que es producido por monocitos, fibroblastos, y células endoteliales. El G-CSF regula la producción de neutrófilos en la médula ósea, aumentando la proliferación de los progenitores de neutrófilos, su diferenciación a neutrófilos, y algunas funciones de las células ya diferenciadas (aumenta la capacidad fagocítica, estimula el metabolismo celular asociado al estallido respiratorio, aumenta la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la expresión de algunos antígenos en la superficie celular). El G-CSF tiene efectos directos mínimos in vivo e in vitro en la producción o actividad de otros tipos de células hematopoyéticas que no son del linaje neutrófilo.

Los factores estimulantes de colonias recombinantes tienen la misma actividad biológica que los de origen endógeno. El filgrastim actúa sobre las células progenitoras capaces de formar un solo tipo de células diferenciadas, el granulocito neutrófilo.

La cantidad de filgrastim se puede expresar en masa o en actividad biológica, que se expresa en Unidades Internacionales. La equivalencia es 10 µg = 1000000 UI (1 MUI). NEUTROMAX® contiene filgrastim, el cual incrementa considerablemente el número de neutrófilos en sangre periférica dentro de las 24 horas de su administración, con un ligero aumento de los monocitos. Este efecto sobre los neutrófilos es dependiente de la dosis.

La función de los neutrófilos humanos producidos en respuesta a NEUTROMAX® es normal, o puede estar incluso aumentada, como se ha visto al estudiar su capacidad de efectuar quimiotaxis y fagocitosis. Una vez finalizado el tratamiento con NEUTROMAX®, el recuento de neutrófilos circulantes disminuye en un 50% al cabo de 1 - 2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril frecuentemente observada en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica. En comparación con los pacientes que reciben exclusivamente quimioterapia citotóxica, los pacientes tratados con filgrastim y quimioterapia citotóxica requieren menor número de internaciones, la duración de su hospitalización es menos prolongada y tienen menor requerimiento de antibióticos.

MARCELO E. TRISCUOLO
APODEADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.122.775

PALLA A. LUCESI
FARMACÉUTICA
CO DIRECTOR TECNICO-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT
BIOSIDUS S.A.

2 de 18

La infusión de células progenitoras hematopoyéticas movilizadas con NEUTROMAX® alcanza una reconstitución hematológica más rápida en comparación a la obtenida por pacientes que recibieron trasplante de médula ósea alogénico.

La administración de NEUTROMAX® a donantes sanos permite la obtención de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica de la mayor parte de ellos.

La utilización de NEUTROMAX® en pacientes con neutropenia crónica aumenta el número de neutrófilos y disminuye el número de procesos infecciosos.

En pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el empleo de NEUTROMAX® mejora el número de neutrófilos y de este modo evita reducir la dosis de la medicación antiviral.

Farmacocinética

El filgrastim exhibe una farmacocinética no lineal. La eliminación depende de la concentración de filgrastim y del recuento de neutrófilos: la eliminación mediada por endocitosis a través del receptor de G-CSF en los neutrófilos se satura en concentraciones elevadas de NEUTROMAX® y disminuye en la neutropenia. Además, una parte de la dosis de filgrastim se elimina por los riñones.

El filgrastim se detecta en suero dentro de los 5 minutos siguientes a la administración subcutánea. Luego de 4 horas de su administración, el número de neutrófilos comienza a aumentar, alcanzando su máximo valor entre 2 y 8 horas después de la administración subcutánea.

El volumen de distribución es aproximadamente de 150 ml/kg.

Tras la administración subcutánea o intravenosa de dosis usuales la depuración (*clearance*) de filgrastim sigue una cinética de primer orden. La vida media de eliminación de filgrastim, tanto en sujetos normales como en pacientes con cáncer es de aproximadamente 3.5 horas con un *clearance* de aproximadamente 0,6 ml/min. /kg.

La infusión continua de filgrastim por un período de hasta 28 días en pacientes en fase de convalecencia del trasplante autólogo de médula ósea, no se acompaña de una acumulación del fármaco ni modificación de su vida media de eliminación.

La biodisponibilidad del filgrastim después de la administración subcutánea es del 60% al 70%.

Poblaciones específicas:

Pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación

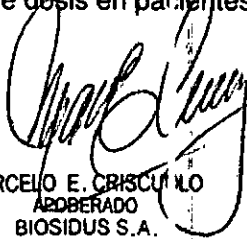
La farmacocinética del filgrastim en pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación no es conocida. En base a la limitada información disponible de farmacocinética de filgrastim en primates no humanos irradiados, el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC), que refleja la exposición a filgrastim a dosis de 10 µg/kg, parece ser similar a la de los humanos en dosis de 5 µg/kg. Las simulaciones realizadas utilizando un modelo de farmacocinética poblacional indican que la exposición esperable con dosis de 10 µg/kg de filgrastim en pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación que excedan a las exposiciones a dosis de 10 mcg/kg en primates no humanos irradiados.


Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos después de la quimioterapia la farmacocinética de filgrastim, corregida por masa corporal, es similar a aquella en pacientes adultos que recibieron las mismas dosis, sugiriendo que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de filgrastim.

Insuficiencia renal

En un estudio con voluntarios sanos, sujetos con falla renal moderada, y sujetos con enfermedad renal terminal (n = 4 por grupo), se observaron concentraciones séricas mayores en los sujetos con enfermedad renal terminal. Sin embargo, no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con falla renal.


MARCELO E. CRISCUOLO
ABDERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.775


PAULA A. OLCESE
FARMACÉUTICA
CO DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

3 de 18

Insuficiencia hepática

La farmacocinética y farmacodinamia de filgrastim son similares entre los sujetos con falla hepática y en sujetos sanos (n = 12/grupo). Ese estudio incluyó a 10 sujetos con falla hepática leve (Child-Pugh Clase A) y 2 sujetos con falla hepática moderada (Child-Pugh Clase B). por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de filgrastim en pacientes con falla hepática.

Dosis y vía de administración

1. Pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresora o de inducción y/o consolidación para LMA

La dosis recomendada de NEUTROMAX® es de 5 µg/kg de masa corporal una vez al día, administrada como inyección única diaria por vía subcutánea o en infusión corta intravenosa (15 a 30 minutos), o en infusión continua intravenosa. Antes de iniciar el tratamiento con NEUTROMAX®, realizar un hemograma completo con recuento de plaquetas y monitorear o dos veces a la semana durante el tratamiento. La dosis inicial de NEUTROMAX® no debe administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la quimioterapia citotóxica. No administrar NEUTROMAX® dentro del período de 24 horas previo a la quimioterapia. La administración diaria de NEUTROMAX® deberá continuar hasta que se normalice el recuento de neutrófilos después de haber superado el nadir de neutrófilos esperado. El tratamiento puede prolongarse hasta los 14 días, dependiendo del tipo, dosis y protocolo de la quimioterapia citotóxica aplicada, o hasta que el RAN alcance 10,000/mm³ después del nadir esperado de neutrófilos inducido por quimioterapia. La duración del tratamiento con NEUTROMAX® necesario para atenuar la neutropenia inducida por quimioterapia puede depender del potencial mielosupresor del régimen de quimioterapia empleado.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica muestran un incremento típico y transitorio de los neutrófilos al cabo de 1-2 días de iniciado el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, para mantener la respuesta terapéutica, no debe suspenderse el tratamiento con NEUTROMAX® hasta que se normalice el recuento de neutrófilos después de superar el nadir de neutrófilos esperado. No es recomendable la interrupción prematura del tratamiento con NEUTROMAX®, antes de alcanzar el nadir de neutrófilos.

En caso de ser necesario, puede aumentarse la dosis a razón de 5 µg/kg de peso corporal en cada ciclo de quimioterapia.

Considerar la dosis escalonada (incrementos de 5 µg/kg para cada ciclo de quimioterapia) según la duración y severidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN). Se recomienda interrumpir NEUTROMAX® si el RAN aumenta por encima de 10,000/mm³

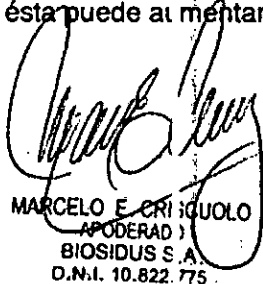
2. Pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea.

La dosis inicial recomendada de NEUTROMAX® es de 10 µg/kg/día, en infusión intravenosa (se han utilizado diversas duraciones: alrededor de 30 minutos, 4 horas o no más de 24 horas) o subcutánea (24 horas). Administrar la primera dosis de NEUTROMAX® al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de médula ósea. Monitorear frecuentemente el hemograma completo con recuento de plaquetas después del trasplante de médula. Se desconoce la eficacia e inocuidad de la administración de NEUTROMAX® durante períodos superiores a 28 días en este grupo de pacientes.

Una vez superado el nadir de neutrófilos, cuando el RAN (Recuento Absoluto de Neutrófilos) alcanza 1,0 x 10⁹/L, la dosis diaria de NEUTROMAX® puede reducirse a 5 µg/kg/día.

Luego de tres días adicionales sucesivos en los que el RAN exceda 1,0 x 10⁹/L, NEUTROMAX debe discontinuarse. Si el RAN cae por debajo de ese valor, la dosis puede mantenerse en 5 µg/kg/ día.

Si el RAN cae por debajo de 1,0 x 10⁹/L, mientras el paciente recibe una dosis de 5 µg/kg/día, ésta puede aumentarse a 10 µg/kg/día. Ver tabla 1


MARCELO E. CRIQUOLO
(APODERADO)
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.775

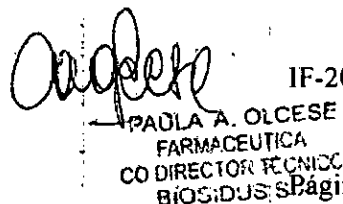

PAOLA A. OLCESE
FARMACEUTICA
CO DIRECTOR TECNICO
BIOSIDUS

Tabla 1 - Ajustes de dosis recomendados durante la recuperación de neutrófilos en pacientes con cáncer después del trasplante de médula ósea

Recuento absoluto de neutrófilos	NEUTROMAX ajuste de dosis
RAN > 1,000/mm ³ durante 3 días consecutivos	Reducir a 5 µg/kg/día ^a
Luego, si el RAN se mantiene > 1.000/mm ³ durante 3 días consecutivos	Discontinuar NEUTROMAX®
Luego, si el RAN disminuye a < 1.000/mm ³	Retomar a 5 µg/kg/día

^a Si RAN disminuye a < 1.000/mm³ en cualquier momento durante la administración de 5 µg/kg/día, aumentar NEUTROMAX® a 10 µg/kg/día, y luego continuar con los pasos detallados más arriba.

3. Recolección de células progenitoras autóloga de sangre periférica

En el caso de movilización de células progenitoras de sangre periférica para infusión autóloga, la dosis recomendada de NEUTROMAX® cuando se administra solo, es 10 µg/kg/día durante 5-7 días por inyección subcutánea o por infusión subcutánea de 24 horas. Administrar NEUTROMAX® durante al menos 4 días antes del primer procedimiento de leucoaféresis y continuar hasta la última leucoaféresis.

Monitorear los recuentos de neutrófilos después de 4 días de NEUTROMAX®, y discontinuar NEUTROMAX® si el recuento de glóbulos blancos aumentó por encima de 100,000/mm³.

Si se emplea NEUTROMAX® tras una quimioterapia mielosupresora (para incrementar el rendimiento), se administra 5 µg/kg/día en inyección subcutánea, comenzando una vez finalizada la quimioterapia y se continúa hasta que el recuento de neutrófilos alcance valores normales.

En el caso de movilización de células progenitoras hacia sangre periférica en donadores normales para infusión alogénica, se administra 10 µg/kg/día durante 4-5 días por inyección subcutánea.

4. Pacientes con neutropenia crónica severa

Antes de iniciar NEUTROMAX® en pacientes con sospecha de neutropenia crónica, confirmar el diagnóstico de neutropenia crónica severa (NCS) mediante la evaluación de hemograma completo serial con recuento diferencial y de plaquetas, y evaluación de la morfología de la médula ósea y cariotipo. El uso de NEUTROMAX® antes de la confirmación de un diagnóstico correcto de NCS puede interferir los esfuerzos de diagnóstico y por lo tanto puede dañar o demorar la evaluación y tratamiento de una enfermedad subyacente, causante de la neutropenia, que no sea NCS.

Neutropenia Congénita:

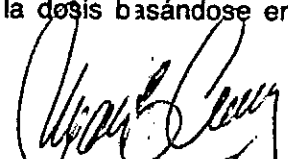
La dosis inicial recomendada es de 6 µg/kg dos veces por día por vía subcutánea. Ajustar de acuerdo con la respuesta obtenida.


Neutropenia Cíclica o Idiopática

La dosis inicial recomendada es de 5 µg/kg/día. Es necesario realizar ajustes periódicos de la dosis, tratando de mantener el recuento de neutrófilos entre 1.500 y 10.000 neutrófilos/mm³.

Ajuste de dosis en pacientes con neutropenia crónica severa

La administración crónica diaria es requerida para mantener el beneficio clínico. Individualizar la dosis basándose en el curso clínico del paciente y el RAN. En un


 MARCELO E. CRISCUOLO
 APODERADO
 BIOSIS S.A.
 D.N.I. 11.822.775



PAULA A. OLCESE
 FARMACEUTICA
 CO DIRECTOR TECNICO
 BIOSIS S.A.
 TEL: 2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

estudio de vigilancia post-comercialización en NCS, las dosis diarias promedio de filgrastim fueron: 6 µg/kg (neutropenia congénita), 2.1 µg/kg (neutropenia cíclica), y 1.2 µg/kg (neutropenia idiopática). En raras ocasiones, los pacientes con neutropenia congénita han requerido dosis \geq 100 µg/kg/día de filgrastim.

Monitorear el recuento de glóbulos rojos para ajuste de dosis

Durante las 4 semanas iniciales del tratamiento con NEUTROMAX® y durante las 2 semanas siguientes a cualquier ajuste de dosis, monitorear el hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas. Una vez que el paciente está clínicamente estable, monitorear el hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas mensualmente durante el primer año de tratamiento. Luego, si el paciente se encuentra clínicamente estable, se recomienda el monitoreo de rutina menos frecuentemente.

5. Pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación (Síndrome de irradiación aguda)

La dosis recomendada de NEUTROMAX® es 10 µg/kg como inyección subcutánea diaria única para pacientes expuestos a dosis mielosupresoras de irradiación. Administrar NEUTROMAX® inmediatamente después de la sospecha o confirmación de la exposición a dosis de irradiación mayores a 2 gray (Gy).

Estimar la dosis de irradiación absorbida por un paciente (es decir, el nivel de exposición a irradiación) basándose en la información de las autoridades de salud, biodosimetría si es posible, o hallazgos clínicos tales como el tiempo hasta el inicio de los vómitos o la cinética de depleción de los linfocitos.

Obtener un hemograma completo basal y luego en forma seriada, aproximadamente cada tercer día hasta que el RAN se mantenga mayor a 1.000/mm³ durante 3 hemogramas completos consecutivos. No demorar la administración de NEUTROMAX® si el hemograma completo no está inmediatamente disponible.

Continuar la administración de NEUTROMAX® hasta que el RAN se mantenga mayor a 1.000/mm³ durante 3 hemogramas completos consecutivos o exceda los 10.000/mm³ después del nadir inducido por irradiación.

6. Pacientes con neutropenia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

La dosis inicial recomendada es de 1µg/kg/día incrementando, de ser necesario, hasta que el RAN alcance valores normales (usualmente hasta un máximo de 4 µg/kg diario). Luego, ajustar hasta mantener el RAN dentro de valores normales.


Instrucciones importantes para la administración

NEUTROMAX® se presenta en viales de dosis única o jeringas pre llenadas de dosis única (para uso subcutáneo o infusión intravenosa). En caso de la jeringa pre llenada, si se usa vía i.v., se debe recordar diluir.

Antes de utilizarlo, retirar el vial o la jeringa prellenada de la heladera y dejar que NEUTROMAX® alcance la temperatura ambiente por un mínimo de 30 minutos y un máximo de 24 horas. Descartar todo vial o jeringa prellenada que haya quedado a temperatura ambiente por más de 24 horas. Los productos de drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de la administración para ver si contienen partículas o coloración anormal, siempre que la solución y el envase lo permitan (la solución es transparente e incolora). No administrar NEUTROMAX® si se observan partículas o coloración.

Descartar el remanente no utilizado de NEUTROMAX® en viales o jeringas prellenadas; no reingresararlo en el vial. No guardar el producto no utilizado para una posterior administración


MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIUS S.A.
D.N.I. 11.822.775


PAULA A. OLTZ
FARMACÉUTICA
CO DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIUS S.A.

6 de 18

Inyección subcutánea

Inyectar NEUTROMAX® por vía subcutánea en la zona externa superior del brazo, abdomen, cadera, o zona externa del glúteo. Si NEUTROMAX® es administrado por el paciente o cuidador, instruirlos en la técnica de inyección adecuada y pedirles que sigan los procedimientos de inyección subcutánea en las *Instrucciones de Uso* para vial o jeringa prellenada.

El entrenamiento por parte del profesional de la salud debe apuntar a demostrar a los pacientes y cuidadores como medir la dosis de NEUTROMAX®, y enfocarse en asegurarse que el paciente o cuidador puedan realizar satisfactoriamente todos los pasos en las Instrucciones de Uso para vial o jeringa prellenada. Si un paciente o cuidador no es capaz de demostrar que puede medir la dosis y administrar el producto satisfactoriamente, se deberá considerar si el paciente es un candidato apropiado para la auto administración de NEUTROMAX® o si el paciente se beneficiaría con una presentación diferente de NEUTROMAX®. Si un paciente o cuidador tiene dificultad para medir la dosis requerida, especialmente si es otra que los contenidos de la jeringa prellenada de NEUTROMAX®, podrá considerarse el uso del vial de NEUTROMAX®.

Si el paciente o cuidador pierden una dosis de NEUTROMAX®, indicarles que deben contactar a su médico.

Instrucciones para la dilución (vial o jeringa para uso i.v.)

Si se requiere la administración por vía intravenosa, NEUTROMAX® puede diluirse en 5% de dextrosa inyectable USP a una concentración de 300 µg/ml a 5 µg/ml (no diluir a una concentración final menor a 5 µg/ml). NEUTROMAX® diluido en concentraciones de 5 µg/ml a 15 µg/ml debe estar protegidos de la adsorción a materiales plásticos por el agregado de albúmina humana a una concentración final de 2 mg/ml. Una vez diluido en 5% dextrosa inyectable USP o 5% Dextrosa más albúmina humana, NEUTROMAX® es compatible con botellas de vidrio, policloruro de vinilo (PVC) y bolsas intravenosas de poliolefina, y jeringas de polipropileno. **No diluir con solución salina en ningún momento dado que el producto puede precipitar.**

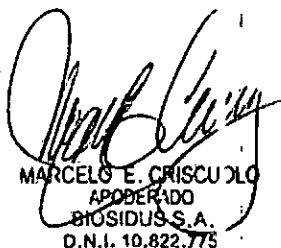
La solución de NEUTROMAX® diluida puede almacenarse a temperatura ambiente por hasta 24 horas. Este periodo de 24 horas incluye el tiempo de almacenamiento de la solución de infusión a temperatura ambiente y la duración de la infusión.

Contraindicaciones

NEUTROMAX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas de *E. coli*, al filgrastim, o a cualquier componente del producto. También está contraindicado en los pacientes con neutropenia congénita severa (síndrome de Kostmann) que presentan anomalías citogenéticas.

AdvertenciasReacciones alérgicas

Se han comunicado reacciones de tipo alérgico al inicio o durante el tratamiento en pacientes tratados con filgrastim. Estas se han caracterizado por síntomas sistémicos, que involucran al menos dos sistemas, a menudo piel, (erupción cutánea, urticaria, edema facial), aparato respiratorio (dificultad al respirar, disnea), y cardiovascular (hipotensión, taquicardia). La mayoría de los eventos reportados ocurrieron al inicio de la exposición. Las reacciones tienden a ocurrir dentro de los 30 minutos posteriores a la administración y suelen aparecer más frecuentemente en pacientes que reciben filgrastim por vía endovenosa. La resolución rápida de los síntomas ocurre en la mayoría de los casos luego de la administración de antihistamínicos, esteroides, broncodilatadores y/o adrenalina. Los síntomas reaparecieron en más de la mitad de los pacientes que fueron reexpuestos a filgrastim.


MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.775



PAULA A. OLCESE-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT
FARMACÉUTICA
CO DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

7 de 18

NEUTROMAX® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas serias a los factores estimulantes de colonias granulocíticas tales como filgrastim o pegfilgrastim.

Ruptura de bazo

En raras ocasiones, se ha comunicado la ruptura de bazo luego de la administración de filgrastim, tanto en donantes sanos como en pacientes. Algunos de estos casos fueron mortales. En los individuos que reciban NEUTROMAX® y presenten dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen y/o dolor en la cintura escapular se deberá evaluar la posibilidad de esplenomegalia o ruptura de bazo.

Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)

Se han comunicado casos de síndrome de distrés respiratorio en pacientes neutropénicos con sepsis que recibieron filgrastim y desarrollaron fiebre, infiltrados pulmonares, o distrés respiratorio. Estos pacientes se deberá evaluar ante la posibilidad de presentar SDRA. En caso de producirse SDRA, se deberá suspender la administración de NEUTROMAX® hasta la resolución del SDRA y ofrecer al paciente la asistencia médica apropiada.

Enfermedad de células falciformes

Se han producido crisis severas de células falciformes, que en algunos casos resultaron en la muerte de los pacientes afectados con enfermedad de células falciformes y uso de filgrastim. Sólo médicos calificados o con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de células falciformes deben prescribir NEUTROMAX® a dichos pacientes, y sólo luego de una cuidadosa evaluación de los potenciales riesgos y beneficios.

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

Debido que no se ha establecido la eficacia y seguridad de filgrastim en el tratamiento de neutropenia causada por otros desórdenes hematopoyéticos (por ejemplo, síndrome mielodisplásicos), se deberá confirmar el diagnóstico de NCS antes de iniciar el tratamiento con NEUTROMAX®.

Se han comunicado casos de SMD y LMA en la historia natural de la neutropenia congénita sin terapia de citoquinas, como así también se han observado anomalías citogenéticas, transformación a SMD, y LMA, en pacientes tratados con filgrastim por NCS. Los pacientes con neutropenia congénita severa y anomalías citogenéticas no deben recibir NEUTROMAX®.

Si los pacientes con NCS desarrollan citogenética anormal o mielodisplasia, deberá evaluarse cuidadosamente el riesgo y beneficio de continuar con el tratamiento con NEUTROMAX®.

Glomerulonefritis

Han ocurrido casos de glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim. Los diagnósticos se basaron en la azotemia, hematuria (microscópica y macroscópica), proteinuria, y biopsia renal. En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de dosis o discontinuación de filgrastim. Si se sospecha glomerulonefritis, evaluar la relación de causalidad con el tratamiento. Si es probable la causalidad, considerar la reducción de dosis o la interrupción de NEUTROMAX®.

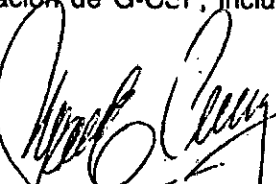
Hemorragia alveolar y hemoptisis

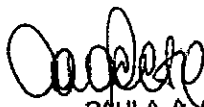
Se ha reportado hemorragia alveolar, manifestada como infiltrados pulmonares y hemoptisis que requirió la hospitalización en donantes sanos tratados con filgrastim para la movilización y recolección de células progenitoras de sangre periférica (CPSP). La hemoptisis se resolvió con la discontinuación de filgrastim.

Síndrome de extravasación capilar (SEC)

Se ha reportado síndrome de extravasación capilar (SEC) después de la administración de G-CSF, inclusive filgrastim, el cual se caracteriza por hipotensión,

8 de 18


MARCELO E. CRIÉ CUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.775


PAULA A. OLCESE
FARMACEUTICA
CO DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los episodios varían en frecuencia, severidad y pueden poner en riesgo la vida si se demora el tratamiento. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de extravasación capilar deben ser monitoreados cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede requerir cuidados intensivos.

Trombocitopenia

Se ha reportado trombocitopenia en pacientes que reciben filgrastim. Monitorear los recuentos de plaquetas.

Vasculitis cutánea

Se ha reportado vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. En la mayoría de los casos, la severidad de la vasculitis cutánea fue moderada a severa. La mayoría de los reportes involucró pacientes con NCS que recibían tratamiento a largo plazo con filgrastim. En caso de aparecer vasculitis cutánea, interrumpir el tratamiento con NEUTROMAX®, el cual puede reiniciarse a una dosis reducida cuando los síntomas se hallan resueltos y el FIAN disminuya.

Diagnóstico por imagen es nucleares

La actividad hematopoyética aumentada de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factores de crecimiento se ha asociado con cambios temporarios de imágenes positivas en el hueso. Esto deberá tenerse en cuenta cuando se interpreten los resultados de imágenes en hueso.

Aortitis

Se ha reportado aortitis en pacientes que reciben filgrastim. Puede ocurrir incluso tempranamente (en la primera semana de iniciado el tratamiento). Las manifestaciones pueden incluir signos y síntomas generalizados tales como fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda, y marcadores inflamatorios aumentados (por ejemplo, proteína C-reactiva y recuento de glóbulos blancos). Considerar la aortitis en pacientes que han desarrollado estos signos y síntomas sin etiología conocida. Discontinuar NEUTROMAX® en caso de sospecha de aortitis.

Precauciones

Generales

a- No se recomienda el uso simultáneo de NEUTROMAX® con quimioterapia y radioterapia.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración simultánea de NEUTROMAX con quimioterapia citotóxica. Debido a la potencial sensibilidad de las células mieloides en rápida división a la quimioterapia citotóxica, no deberá administrarse NEUTROMAX durante las 24 horas, anteriores y posteriores a la administración de quimioterapia citotóxica.

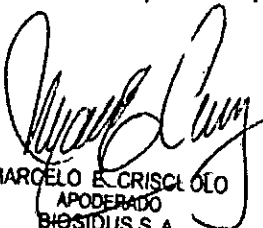
La eficacia del NEUTROMAX no ha sido evaluada en pacientes que reciben quimioterapia asociada con mielosupresión tardía o con mitomicina C o con dosis mielosupresoras de antimetabolitos tales como 5-fluorouracilo.


No se ha evaluado la seguridad y eficacia de NEUTROMAX® en pacientes que reciben radioterapia en forma simultánea. Se deberá evitar el uso simultáneo de NEUTROMAX® con quimioterapia y radioterapia.

b- Potencial efecto sobre células malignas

El filgrastim es un factor de crecimiento que estimula los neutrófilos y principalmente sus precursores a través del receptor del factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)_r. Sin embargo no se puede descartar la posibilidad de que NEUTROMAX® actúe como un factor de crecimiento para algún tipo de tumor. En un estudio aleatorizado contra placebo para evaluar los efectos del filgrastim en pacientes con

9 de 18


MARCELO E. CRISCILO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.775


PAULA A. OLCESE
FARMACÉUTICA
CO DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A. Página 20 de 235

IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

LMA sometidos a quimioterapia de inducción, no hubo diferencias significativas en el periodo libre de enfermedad o en la supervivencia global. No se ha establecido la seguridad de NEUTROMAX® en leucemia mieloide crónica (LMC) y en mielodisplasia.

Cuando se utiliza NEUTROMAX® para movilizar células progenitoras de sangre periférica (CPSP), la médula puede liberar células tumorales que pueden ser posteriormente recolectadas en la leucoféresis. No se ha estudiado en forma exhaustiva el efecto de reinfusión de células tumorales y los datos disponibles no son concluyentes.

c- Leucocitosis

La administración de filgrastim en dosis superiores a 3 µg/kg/día, aumenta el recuento de leucocitos hasta 100 x 10⁹/L ó más, en un 5% de los pacientes sin que se hayan observado complicaciones o efectos adversos. No obstante, es necesario controlar en forma periódica el recuento leucocitario durante el tratamiento con NEUTROMAX® por la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a hiperleucocitosis. Si luego del nadir leucocitario, se observa un recuento superior a 50 x 10⁹/L, deberá interrumpirse inmediatamente la administración de NEUTROMAX®.

d- Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora

Se observaron recuentos de glóbulos blancos de 100.000/mm³ o mayores en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron filgrastim en dosis por encima de los 5 µg/kg/día. Para evitar los potenciales riesgos de leucocitosis excesiva, en los pacientes con cáncer que reciben filgrastim como un adyuvante a la quimioterapia mielosupresora, se recomienda discontinuar el tratamiento con filgrastim si el RAN sobrepasa los 10.000/mm³ después que ha ocurrido el nadir del RAN inducido por la quimioterapia. Monitoriar el recuento de glóbulos rojos al menos dos veces por semana durante el tratamiento. Las dosis de NEUTROMAX® que incrementan el RAN por encima de 10.000/mm³ pueden no resultar en un beneficio clínico adicional. En los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora, la discontinuación del tratamiento con NEUTROMAX® usualmente resulta en una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes dentro de los días 1 y 2, con un retorno a los niveles de pretratamiento en los días 1 a 7.

e- Recolección de células progenitoras de sangre periférica y tratamiento

Durante el periodo de administración de NEUTROMAX® para movilización de CPSP en pacientes con cáncer, discontinuar NEUTROMAX® si el recuento de leucocitos aumenta a > 100,000/mm³


f- Interrupción temprana del tratamiento con NEUTROMAX®


En pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora comúnmente, se ha observado un aumento temporario en el recuento de neutrófilos luego de 1 a 2 días de iniciado el tratamiento con NEUTROMAX®. No obstante, para una buena respuesta terapéutica, se deberá continuar el tratamiento con NEUTROMAX® luego de la quimioterapia hasta alcanzar un RAN de 10 x 10⁹/L.

Por lo tanto, no se recomienda la interrupción temprana del tratamiento con NEUTROMAX® antes de la normalización del recuento posterior al nadir neutrófilico.

g- Inmunogenicidad

Existe una posibilidad teórica de que los anticuerpos contra filgrastim puedan tener una reacción cruzada con el factor estimulante de colonias granulocíticas endógeno (con posibilidad hipotética de neutropenia mediada inmunológicamente). Sin embargo, este evento no ha sido comunicado en ensayos clínicos o durante la comercialización de NEUTROMAX®. Aunque en raras ocasiones se han reportado citopenias resultantes de una respuesta de anticuerpos contra el tratamiento en pacientes tratados con otros factores de crecimiento recombinantes.


MARCELO E. CRISZUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822. 75


PAULA A. OLCESE
FARMACEUTICA
CO DIRECTOR TECNICO
BIOSIDUS S.A.

La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo, y la determinación de anticuerpos (inclusive anticuerpos neutralizantes) en un ensayo particular puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento en que las mismas fueron tomadas, medicaciones concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra filgrastim en distintos estudios puede conducir a errores.

No se ha determinado adecuadamente la incidencia del desarrollo de anticuerpos en pacientes que reciben filgrastim. Mientras los datos disponibles sugieren que una pequeña proporción de pacientes desarrolla anticuerpos de unión a filgrastim, no se ha estudiado adecuadamente la naturaleza y especificidad de estos anticuerpos. En los estudios clínicos que utilizaron filgrastim, la incidencia de anticuerpos con capacidad de ligar filgrastim fue del 3% (11/333). En estos 11 pacientes, no se observó evidencia de respuesta neutralizante utilizando un ensayo basado en células.

h- Riesgos asociados a la quimioterapia en altas dosis:

Deben adoptarse medidas especiales al administrar quimioterapia en altas dosis ya que no se ha mostrado una mejoría de los resultados obtenidos en los tumores y el empleo de las altas dosis aumenta el grado de toxicidad a nivel cardíaco, pulmonar, neurológico y dermatológico (véase la información de prescripción de los diferentes agentes quimioterapéuticos). El tratamiento con NEUTROMAX® no impide el desarrollo de trombocitopenia o de anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Como el tratamiento con NEUTROMAX® permite administrar la quimioterapia en dosis más elevadas, (por ejemplo, en las dosis completas previstas en el protocolo), ocasionalmente puede aumentar el riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda una vigilancia periódica de las plaquetas y del hematocrito, especialmente, cuando se administren agentes quimioterápicos o sus combinaciones con efecto inductor de trombocitopenia.

i- Movilización de células progenitoras periféricas

Los pacientes que han sido sometidos a esquemas prolongados de quimioterapia mielosupresora pueden tener una movilización insuficiente, especialmente después del uso de melfalán, carmustina (BCNU) o carboplatino. Sin embargo, cuando esas mismas drogas han sido utilizadas en la movilización, junto con filgrastim, no se ha observado el mismo efecto. La eficacia y seguridad en donantes sanos no se conoce en individuos menores de 16 y mayores 60 años. Se puede observar plaquetopenia transitoria ($< 100.000 \text{ mm}^3$) en un 35% de los donantes sanos sometidos a movilización y leucoféresis. No se aconseja la administración de NEUTROMAX® a mujeres embarazadas ni durante la lactancia.


No se han observado alteraciones de la hemopoyesis en donantes normales, sin embargo, no puede excluirse el riesgo de expansión clonal en estos individuos. Una vez realizada la leucoféresis los donantes deben controlarse hasta la normalización del hemograma.

Se han observado casos aislados de ruptura esplénica en donantes sanos luego de la administración de factores estimulantes de colonias, por lo que se aconseja controlar el volumen del bazo mediante ecografía y considerar fuertemente el diagnóstico de ruptura esplénica en casos en que aparezca dolor en el hipocondrio izquierdo.

j- Otras precauciones especiales:

La determinación de la densidad ósea está indicada en pacientes con osteoporosis sometidos a tratamiento continuo con NEUTROMAX® durante más de 6 meses. No se han realizado estudios con NEUTROMAX® en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, por lo que no se recomienda el uso de NEUTROMAX® en este grupo de pacientes. Asimismo se desconoce el efecto de NEUTROMAX® en los pacientes con una disminución sustancial de las células progenitoras de la serie mieloide. NEUTROMAX® actúa principalmente sobre los precursores de neutrófilos para ejercer


MARCELO E. CISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.


PAULA A. OLOESE
FARMACEUTICA
CO DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

11 de 18

IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

su efecto de elevar los recuentos de neutrófilos. Por lo tanto, en pacientes con precursores reducidos (tales como los tratados prolongadamente con radioterapia o quimioterapia) puede verse reducida la respuesta del número de neutrófilos al tratamiento con NEUTROMAX®.

Interacciones farmacológicas

Se desconoce la inocuidad y la eficacia de NEUTROMAX® cuando se administra el mismo día de la quimioterapia citotóxica mielosupresora. En función de la sensibilidad de las células mieloides en fase de división rápida, no se recomienda su administración dentro de las 24 horas previas o posteriores a la aplicación de este tipo de quimioterapia.

No se han efectuado al momento ensayos clínicos acerca de la interacción del filgrastim con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o citocinas.

Se deberán administrar con extrema precaución aquellos medicamentos que pueden aumentar la liberación de neutrófilos o precursores CD34+, como el litio.

No se han evaluado las interacciones farmacológicas entre NEUTROMAX® y otras drogas.

Carcinogénesis, Mutagénesis

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de filgrastim. El filgrastim no indujo las mutaciones de genes bacterianos ni en presencia ni en ausencia de un sistema enzimático de metabolización del medicamento.

Fertilidad

No se observaron efectos del filgrastim sobre la fertilidad en ratas machos y hembras o durante la gestación con dosis de hasta 500 µg por Kg de masa corporal (µg /Kkg)

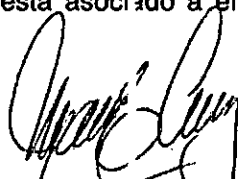
Embarazo y lactancia


Embarazo categoría C de la FDA de estados unidos.

Los datos disponibles de estudios publicados, que incluyen diversos estudios observacionales sobre resultados de embarazo en mujeres expuestas a filgrastim y aquellas que no fueron expuestas, no han establecido una asociación con el uso de filgrastim durante el embarazo y malformaciones congénitas, aborto espontáneo, o resultados adversos maternos o fetales (ver Datos). Los reportes en la literatura científica han descrito el pasaje transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas al ser administrado ≤ 30 horas antes del parto prematuro (≤ 30 semanas de gestación). En los estudios de reproducción en animales, los efectos del filgrastim sobre el desarrollo pre-natal han sido estudiados en ratas y conejos. No se observaron malformaciones en ninguna especie. No se observaron efectos maternos o fetales en ratas preñadas en dosis hasta 58 veces las dosis humanas.

Se demostró que la administración de filgrastim en conejas preñadas, en dosis de 2 a 10 veces la dosis utilizada en humanos, produce efectos adversos. Debido a que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, se desconoce si NEUTROMAX® tiene efecto sobre el feto en desarrollo o sobre la capacidad reproductiva de la madre. Sin embargo, la literatura científica describe el pasaje de filgrastim a la placenta cuando se lo administró a ratas preñadas en el último período de gestación y el aparente pasaje de filgrastim a la placenta menos de 30 horas antes del parto (<30 semanas de gestación) en mujeres embarazadas. Se deberá administrar NEUTROMAX® durante el embarazo, sólo si el beneficio terapéutico justifica los posibles riesgos fetales.

Estudios en conejos en dosis de 80 µg /kg/día mostraron un incremento en la incidencia de aborto y letalidad embrionaria. La administración a conejas de dosis de filgrastim de 100 µg /kg/día durante el período de organogénesis se relacionó con un incremento en la reabsorción fetal, sangrado genitourinario, desarrollo de anomalías y disminución del peso corporal, de los nacimientos vivos y consumo de alimento. No se observaron anomalías externas en los fetos. Estudios en ratas demostraron que el filgrastim no está asociado a efectos letales, teratogénicos o de comportamiento en


MARCELO E. CHISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.775


PAULA A. COLCESE
FARMACEUTICA
CO DIRECTOR TECNICO
BIOSIDUS S.A.

12 de 18

fetos al ser administrado diariamente por vía intravenosa durante el período de organogénesis con dosis de hasta 575 µg/kg/día.

Se observó un retardo en la diferenciación externa de crías de ratas tratadas con > 20 µg/kg/día (separación de aurículas y descenso de los testículos) y un leve retardo en el crecimiento, posiblemente debido a la baja masa corporal de las hembras durante la cría y el amamantamiento. Las crías de madres tratadas con 100 µg/kg/día mostraron una disminución en la masa corporal al nacer, y un índice de supervivencia levemente inferior a cuatro días.

El riesgo inicial estimado de las malformaciones congénitas mayores y aborto espontáneo para la población indicada se desconoce. Todos los embarazos tienen un riesgo inicial de malformación congénita, pérdida u otros resultados adversos. En la población general en los Estados Unidos, los riesgos iniciales estimados de malformaciones congénitas y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2-4% y 15- 20%, respectivamente.

Datos

Datos en humanos

Diversos estudios observacionales basados en el Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa (SCNIR por sus siglas en inglés) describieron resultados de embarazo en mujeres con neutropenia crónica severa (NCS) expuestas a filgrastim durante el embarazo y mujeres con NCS que no se expusieron. No se observaron mayores diferencias entre las mujeres tratadas y no tratadas con respecto a los resultados del embarazo (que incluyeron aborto espontáneo y parto prematuro), complicaciones en recién nacidos (que incluyó peso al nacer), e infecciones. Las limitaciones metodológicas de estos estudios incluyeron el pequeño tamaño de las muestras y una limitada capacidad de generalización debido al trastorno materno subyacente.

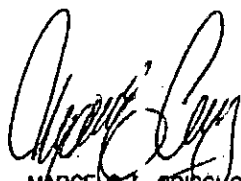
Datos en animales

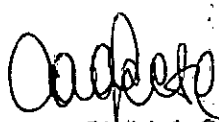
Se han estudiado los efectos del filgrastim sobre el desarrollo prenatal en ratas y conejos. No se observaron malformaciones en ninguna especie. El filgrastim ha demostrado tener efectos adversos en conejas preñadas en dosis de 2 a 10 veces más altas que las dosis en humanos. Se observaron: sobrevida embrio-fetal reducida (a 20 y 80 µg/kg/día) y abortos aumentados (a 80 µg/kg/día) en conejas preñadas que presentaban signos de toxicidad materna. En las ratas preñadas, no se observaron efectos maternos o fetales en dosis de hasta 575 µg/kg/día, que es aproximadamente 58 veces más altas que la dosis de 10 µg/kg/día en humanos.

Las crías de ratas que recibieron filgrastim durante el período prenatal y de lactancia exhibieron un retraso en la diferenciación externa y el retardo de crecimiento (\geq 20 µg/kg/día) y un índice de sobrevida levemente reducido (100 µg/kg/día).

Lactancia

Existe literatura publicada que documenta la transferencia del filgrastim a la leche humana. Existen algunos reportes de casos que describen el uso de filgrastim en madres lactantes sin efectos adversos en los bebés. No existen datos sobre los efectos del filgrastim en la producción de leche. Otros productos con filgrastim son escasamente secretados en la leche materna, y los productos con filgrastim no se absorben por vía oral en los neonatos. Se deberán considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir NEUTROMAX® y cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante de NEUTROMAX® o del trastorno materno subyacente.


MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 11.822.775


PAULA A. OLCESE
FARMACEUTICA IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT
CO DIRECTOR TECNICO
BIOSIDUS S.A.

13 de 18

Uso pediátrico

En los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora, 15 pacientes pediátricos con neuroblastoma, de edad promedio 2,6 (rango 1,2 a 9,4) años, fueron tratados con quimioterapia mielosupresora (ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina, y etopósido) seguidos de filgrastim por vía subcutánea en dosis de 5, 10, o 15 µg/kg/día durante 10 días (n = 5/dosis). La farmacocinética de filgrastim en los pacientes pediátricos después de la quimioterapia fue similar a la de adultos que reciben las mismas dosis (corregidas por la masa corporal), sugiriendo que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de filgrastim. En esta población, filgrastim fue bien tolerado. Existió un reporte de esplenomegalia palpable y un reporte de hepatoesplenomegalia asociado al tratamiento con filgrastim; sin embargo, el único evento adverso consistentemente reportado fue dolor musculoesquelético, que no es diferente de la experiencia en la población adulta.

Se han establecido la seguridad y efectividad de filgrastim en pacientes pediátricos con NCS. En un estudio de Fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia de filgrastim en el tratamiento de la NCS, se estudiaron 123 pacientes con edad promedio de 12 años (rango 7 meses a 76 años). De los 123 pacientes, 12 fueron bebés (7 meses a 2 años), 49 fueron niños (2 a 12 años), y 9 adolescentes (12 a 16 años). Existe información adicional disponible de un estudio de farmacovigilancia post-comercialización de NCS, que incluye seguimiento a largo plazo de pacientes en ensayos clínicos e información de pacientes adicionales que entraron directamente al estudio de vigilancia post-comercialización. De los 731 pacientes en un estudio de vigilancia, 429 fueron pacientes pediátricos (definidos como < 18 años, con un rango 0,9 a 17 años).

Los datos de seguimiento a largo plazo de un estudio de vigilancia post-comercialización sugieren que la altura y peso no se afectaron adversamente en los pacientes que recibieron hasta 5 años de tratamiento con filgrastim. Los datos limitados de pacientes que fueron seguidos en un estudio de fase 3 durante 1,5 años sugieren que no hubo alteraciones en la maduración sexual o función endócrina.

Los pacientes pediátricos con tipos de neutropenia congénita (síndrome de Kostmann, agranulocitosis congénita, o Síndrome de Schwachman-Diamond) han desarrollado anomalías citogenéticas y han experimentado la transformación a SMD y LMA mientras recibían tratamiento crónico con filgrastim. La relación de estos eventos a la administración de filgrastim es desconocida.

El uso de filgrastim para aumentar la supervivencia en pacientes pediátricos expuestos agudamente a dosis de irradiación mielosupresora se basa en estudios llevados a cabo en animales y datos clínicos que sustentan el uso de filgrastim en otras indicaciones aprobadas.

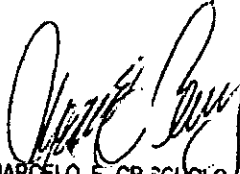
Edad avanzada

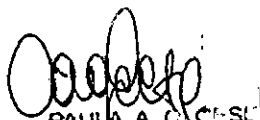
Entre los 855 pacientes reclutados en 3 ensayos aleatorizados, controlados con placebo en pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresora y tratados con filgrastim, hubo 232 sujetos de 65 años de edad o mayores, y 22 sujetos de 75 años o mayores. En términos generales no se observaron diferencias en la seguridad y efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Controles de laboratorio

Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia citotóxica

Se deberá realizar un hemograma completo y un recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia, y a intervalos regulares (dos veces por


MARCELO E. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822 775


PAULA A. CICCIULLI
FARMACÉUTICA
CO DIRECTOR GENERAL
BIOSIDUS S.A.

14 de 18

IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

semana) durante el tratamiento con NEUTROMAX®. Luego de la quimioterapia citotóxica, el nadir neutrofílico ocurrió en forma más temprana durante los ciclos cuando se administró NEUTROMAX®, y el recuento diferencial de leucocitos mostró una desviación hacia la izquierda, incluyendo la aparición de promielocitos y mieloblastos. Además, se redujo la duración de la neutropenia severa y se normalizó el recuento de neutrófilos. Por lo tanto, se recomienda el control regular de los leucocitos, especialmente al momento de la recuperación del nadir post quimioterapéutico, para evitar la excesiva leucocitosis.

Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea

Se recomienda realizar hemogramas completos y recuentos plaquetarios mínimamente tres veces por semana a continuación del trasplante de médula.

Pacientes con neutropenia crónica severa

Se deberán realizar dos veces por semana, hemogramas con recuento diferencial y recuentos plaquetarios durante las cuatro primeras semanas de tratamiento con filgrastim y durante las dos semanas siguientes a cualquier ajuste en la dosis. Una vez que el paciente se estabiliza clínicamente, se deberá realizar un hemograma con recuento diferencial y un recuento plaquetario una vez por mes, durante el primer año de tratamiento. Transcurrido dicho período, si el paciente continúa estable, se recomienda realizar hemogramas de rutina (por lo menos trimestralmente) Además, en aquellos pacientes con neutropenia congénita, se deberán realizar anualmente evaluaciones citogenéticas y de la médula ósea.

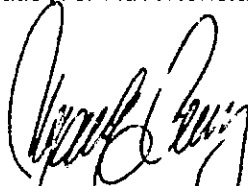
Se han observado los siguientes resultados de laboratorio en ensayos clínicos:

- Frecuentemente, se observaron fluctuaciones cíclicas en el recuento de neutrófilos, en pacientes con neutropenia congénita e idiopática luego del inicio del tratamiento con filgrastim.
- Generalmente el recuento plaquetario se encontraba por encima del límite normal antes del tratamiento con filgrastim. Los recuentos plaquetarios disminuyeron con el tratamiento con filgrastim, pero se mantuvieron dentro de los límites normales.
- Se observaron formas mieloides inmaduras en sangre periférica en la mayoría de los pacientes, incluyendo la aparición de metamielocitos. En algunos pacientes, se observaron promielocitos y mieloblastos.
- Ocasionalmente, se observó un aumento relativo en la cifra de eosinófilos y basófilos circulantes, no consistentes con los aumentos observados en el tratamiento con NEUTROMAX®.
- Se observó una elevación en los niveles de ácido úrico sérico y dehidrogenasa deshidrogenasa láctica.

Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas serias se discuten en mayor profundidad en otras secciones del prospecto :

- Ruptura del bazo [ver Advertencias y precauciones]
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda [ver Advertencias y precauciones]
- Reacciones alérgicas serias [ver Advertencias y precauciones]
- Enfermedad de células falciformes [ver Advertencias y precauciones]
- Glomerulonefritis [ver Advertencias y precauciones]
- Hemorragia alveolar y hemoptisis [ver Advertencias y precauciones]
- Síndrome de extirpación capilar [ver Advertencias y precauciones]
- Trombocitopenia [ver Advertencias y precauciones]
- Leucocitosis [ver Advertencias y precauciones]
- Vasculitis cutánea [ver Advertencias y precauciones]
- Aortitis [ver Advertencias y precauciones]


MARCELO E. CRISÓLOGO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.622.715


PAULA A. LÓPEZ
FARMACIA
BIOSIDUS S.A.

15 de 18

Existen relativamente pocos efectos adversos relacionados sólo con la administración del filgrastim. La mayoría de los efectos adversos reportados se deben a tumores ocultos o a los tratamientos citotóxicos (fiebre, infección, y mucositis) y disminuyen su frecuencia cuando se utiliza el filgrastim. Sólo se detallan más abajo aquellos efectos adversos específicamente causados por el filgrastim.

No se ha detectado el desarrollo de anticuerpos contra filgrastim en el tratamiento de 500 pacientes por el transcurso de aproximadamente dos años, así como tampoco se ha observado una disminución de la respuesta terapéutica.

La administración de las dosis recomendadas de NEUTROMAX® se asocia a menudo a dolores osteomusculares que, en general, son de naturaleza leve a moderada y se controlan con analgésicos convencionales. Rara vez su intensidad es grave. Otros efectos incluyen artralgias (dolor en las articulaciones); dolor en la médula ósea (dolor en la espalda o en la pelvis; dolor en brazos y piernas); dolor de cabeza leve a moderado; erupción o picazón. Las artralgias y mialgias parecen producirse cuando los recuentos de granulocitos se normalizan. El dolor se produce generalmente en las extremidades inferiores. A menudo el dolor de huesos es leve a moderado y se puede tratar con analgésicos. Éste ocurre en el 20 a 50% de los pacientes y está relacionado con la dosis. El dolor desaparece luego de horas de eliminado el filgrastim, pero generalmente desaparece incluso si se continúa con el tratamiento. El dolor de huesos es probablemente consecuencia de la expansión de la médula ósea; ocurre durante el período de 1 a 3 días antes de la recuperación mieloide y el aumento de neutrófilos en sangre periférica. Se origina en sitios que contienen médula ósea, incluyendo el esternón, la columna vertebral dorsal, la pelvis, y los huesos largos. Puede observarse erupción cutánea, generalmente generalizada y leve. Otro efecto posible es el enrojecimiento y color en el lugar de la inyección por vía subcutánea.

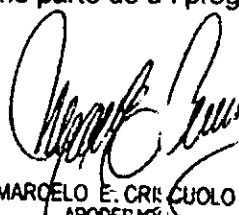
Los efectos secundarios menos frecuentes comprenden las anomalías miccionales (predominantemente la disuria leve a moderada). Ocasionalmente, se ha descrito una disminución transitoria de la presión arterial, que no requiere tratamiento. Con relativa frecuencia se observa una elevación reversible, dependiente de dosis y en general leve a moderada, de la deshidrogenasa láctica (LDH), la fosfatasa alcalina, el ácido úrico sérico, y gamma glutamil transpeptidasa. Se han detectado cifras de leucocitos de $100 \times 10^9/L$ o superiores en menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim con dosis mayores de $3 \mu g/kg/día$, aunque sin complicaciones aparentes para estos pacientes. NEUTROMAX® no incrementa la incidencia de efectos adversos asociados a la quimioterapia citotóxica. La frecuencia de eventos adversos en pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia fue similar y consistió en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, dolor de cabeza, tos, erupción, dolor torácico, debilidad generalizada, dolor de garganta, estreñimiento, y dolor no especificado. En raras ocasiones se han descritos trastornos vasculares en pacientes sometidos a quimioterapia en dosis elevadas, seguida de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos, aunque no se ha podido establecer una relación causal con el filgrastim.


Los efectos con incidencia rara incluyen alergia y reacción anafiláctica; esplenomegalia (generalmente asintomática); arritmia supraventricular transitoria (latido rápido o irregular; síndrome de Sweet (fiebre; ulceraciones en la piel); vasculitis (ulceraciones en la piel)

Se ha reportado esplenomegalia en pacientes que reciben filgrastim por neutropenia cíclica. La esplenomegalia subclínica ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes y la esplenomegalia clínica en un 3% de los pacientes con tratamiento crónico con filgrastim. La aparición del síndrome de Sweet (también conocido como neutropenia febril aguda) coincide con el aumento en el número de neutrófilos.

Toxicología Animal y Farmacología

En diversos estudios se administró filgrastim a monos, perros, hámsters, ratas, y ratones como parte de un programa toxicológico no clínico de hasta 1 año de duración.


MARCELO E. CRIOLLO
APODERADO
BLOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.75


MARCELO E. CRIOLLO
APODERADO
BLOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.75

16 de 18

IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

En los estudios de toxicidad de dosis repetida, los cambios observados se atribuyeron a las acciones farmacológicas esperadas del filgrastim (es decir, aumento dosis-dependiente en los recuentos de glóbulos blancos y de neutrófilos segmentados circulantes, y relación mielóide: eritroide aumentada en la médula ósea). El examen histopatológico del hígado y bazo reveló evidencia de granulopoyesis extramedular en curso, y se observaron aumentos relacionados con la dosis en el peso del bazo en todas las especies. Todos estos cambios revirtieron todos después de discontinuar el tratamiento.

Sobredosificación

En pacientes con cáncer que reciben NEUTROMAX® como complemento de la quimioterapia mielosupresora, es recomendable evitar el riesgo potencial de leucocitosis excesiva. NEUTROMAX® debe suspenderse si el RAN supera los $10 \times 10^9/L$, luego de haber alcanzado el nadir neutrofilico inducido por la quimioterapia. El empleo de filgrastim en pacientes con RAN superior a $10 \times 10^9/L$, puede no resultar en ningún beneficio clínico adicional.

No se determinó la dosis máxima tolerada de NEUTROMAX®. En estudios experimentales, la administración de dosis de hasta $70 \mu g/kg/día$ de filgrastim ha resultado eficaz y bien tolerada. En los estudios con NEUTROMAX® en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora, los recuentos de glóbulos blancos $>100,000/mm^3$ se han reportado en menos del 5% de los pacientes, pero no estuvieron asociados a ningún efecto adverso clínico reportado. Los pacientes en los estudios de trasplante de médula ósea recibieron hasta $138 \mu g/kg/día$ sin efectos tóxicos, aunque hubo un achatamiento en la curva dosis-respuesta en dosis diarias de más de $10 \mu g/kg/día$.

Efectos clínicos de la sobredosificación

Se desconocen los efectos de la sobredosificación de NEUTROMAX®.

En base a su relevancia clínica, se han seleccionado los siguientes efectos potenciales (posibles signos y síntomas entre paréntesis donde sea apropiado):

Agudos y crónicos

Escalofríos; disnea (falta de aire); leucocitosis excesiva, – generalmente asintomática; fiebre; dolor de cabeza; malestar general; náuseas; erupción; taquicardia (latidos acelerados).

Tratamiento de la sobre dosificación

En general, la interrupción del tratamiento con Filgrastim se acompaña de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes en un plazo de 1 a 2 días, y de su normalización en un plazo de 1 a 7 días.

Se deberán realizar estudios de la función respiratoria y recuento de leucocitos.

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

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666

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

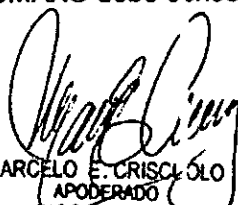
Incompatibilidades

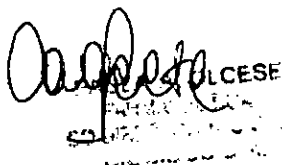
No debe diluirse el NEUTROMAX® con soluciones salinas.

Para determinar la compatibilidad de NEUTROMAX® con los materiales plásticos después de su dilución véase el apartado "Instrucciones de dilución".

Conservación

NEUTROMAX® debe conservarse en heladera ($2^\circ - 8^\circ C$)


MARCELO E. CRISÓLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.775


MARCELO E. CRISÓLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.775

17 de 18

IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

Los frascos ampollas de NEUTROMAX® se deben usar una sola vez.
El envase está provisto de un sello de seguridad. El producto no debe administrarse en caso de que este sello se encuentre roto o alterado.

NEUTROMAX® no debe administrarse después de la fecha de vencimiento.

Presentaciones

NEUTROMAX® 300 µg: Envases conteniendo 1, 3, 5, 8 y 10 viales/jeringas prellenadas de 1 ml de solución inyectable

NEUTROMAX® 480 µg: Envases conteniendo 1, 3, 5, 8 y 10 viales/jeringas prellenadas de 1,6 ml de solución inyectable

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.
Constitución 4234
(1254) Buenos Aires
Argentina

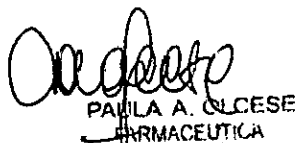
Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación

Certificado N.º: 44524

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto:


MARCELO E. TRISCUOLO
APODEADO
BIOSIDUS S.A.
O.N.I. 10.122.775


PAULA A. OLCESE
FARMACEUTICA
CO DIRECTOR TECNICO
BIOSIDUS S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO EX-2018-48642248

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.13 17:51:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.13 17:51:22 -03:00

PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL USUARIO

NEUTROMAX®

FILGRASTIM

Solución Inyectable

Industria Argentina - Venta bajo receta

Cada vial/jeringa prellenada contiene:

	NEUTROMAX 300 µg	NEUTROMAX 480 µg
Principio activo		
Filgrastim	300 µg	480 µg
Excipientes		
Sorbitol	50,00 mg	80,00 mg
Polisorbato 80	0,004%	0,004%
Ácido acético glacial	0,60 mg	0,96 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	pH = 4,0	pH = 4,0
Aqua para inyectables c.s.p.	1,00 ml	1,60 ml

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico. Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos signos de enfermedad, ya que puede perjudicarlos. Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Neutromax® y para qué se utiliza
 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Neutromax®
 3. Cómo usar Neutromax®
 4. Posibles efectos adversos
 5. Conservación de Neutromax®
 6. Contenido del envase e información adicional
- 1. Qué es Neutromax® y para qué se utiliza**

Neutromax® contiene filgrastim, que es una forma hecha por el hombre del factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF, por sus siglas en inglés). EL G-CSF es una

MARCELO E. CRISTÓFOLI
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 30.822.775

PAULA CRISTÓFOLI
FARMACEUTICA
CO DIRECTORA TECNICA
BIOSIDUS S.A.

IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

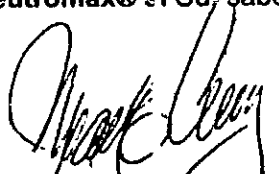
sustancia producida en el cuerpo, que estimula el crecimiento de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco, importantes en la lucha del cuerpo contra las infecciones. Los glóbulos blancos combaten las infecciones por bacterias, virus, hongos y otros organismos que causan infecciones. Los neutrófilos son un tipo importante de glóbulo blanco. Estas células se producen en la médula ósea y viajan en la sangre a través del cuerpo.


Neutromax® puede usarse en los siguientes casos:

- a) Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia de altas dosis (mieloablativa) que puede afectar las células de la médula ósea. Neutromax® se usa en estos casos para disminuir la cantidad de infecciones que pueden aparecer por la falta de neutrófilos y la fiebre que las acompaña (neutropenia febril).
- b) Pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia para generar la desaparición del cáncer (inducción) o quimioterapia para mantener la desaparición del cáncer (consolidación). Neutromax® se usa en estos casos para reducir el tiempo de recuperación de la médula ósea y la duración de la fiebre.
- c) Pacientes con cáncer que reciban un trasplante de médula ósea. Neutromax® se usa en estos casos para reducir la duración del tiempo en que hay falta de neutrófilos (neutropenia) y para reducir las consecuencias de tener falta de neutrófilos y fiebre en pacientes con neoplasias no mieloide; que reciben tratamiento con quimioterapia de altas dosis y luego reciben un trasplante de médula ósea.
- d) Pacientes a quienes se les estimula la movilización de células que generan células sanguíneas (hemopoyéticas) hacia la sangre para luego recolectarlas y donarlas a la misma persona u a otra persona.
- e) Pacientes con disminución seria y crónica de neutrófilos (Neutropenia Crónica Severa). Recibir Neutromax® por un tiempo prolongado se usa para disminuir las complicaciones de la neutropenia (disminución de neutrófilos), por ejemplo, fiebre, infecciones, úlceras en la boca y garganta.
- f) Pacientes que han recibido en poco tiempo dosis altas de irradiación. Neutromax® se usa en estos casos para aumentar el tiempo de vida.
- g) Pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) que tengan una disminución de neutrófilos (neutropenia) persistente y que les genere infecciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Neutromax®

No use Neutromax® si Ud. sabe que tiene una sensibilidad especial a proteínas de *E.coli*,


 MARCELO E. BRISCUOLO
 APODERADO
 BIOSIDUS S.A.
 D.N.I. 10 822.775


 PAULA M. OCHOA
 FARMACÉUTICA
 COORDINADORA TÉCNICA
 BIOSIDUS S.A.

a filgrastim o a cualquier componente de Neutromax®. Tampoco se aconseja su uso en pacientes con neutropenia (síndrome de Kostmann) que presentan anomalías genéticas.

No usar Neutromax® si Ud. ha tenido reacciones alérgicas serias al G-CSF humano tales como productos con filgrastim o pegfilgrastim.

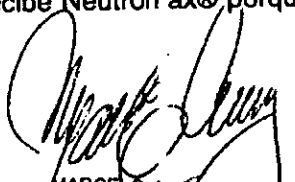
Es importante que informe a su médico si presenta alguna de las circunstancias siguientes. Posiblemente podrá seguir utilizando Neutromax®, pero consulte antes a su médico.

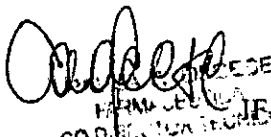
- Tiene trastorno de células falciformes.
- Tiene problemas renales.
- Está siendo sometido a radioterapia.
- Está embarazada o planea estar embarazada. Se desconoce si Neutromax® daña al bebé aún no nacido.
- Esta amamantando o planea amamantar. Se desconoce si Neutromax® pasa a la leche materna. **Comuníquelo a su médico sobre los medicamentos que está tomando, inclusive los medicamentos con receta y los de venta libre, vitaminas, y suplementos naturales.**

3. Cómo usar Neutromax®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

- Las inyecciones de Neutromax® habitualmente serán aplicadas por un profesional de la salud por infusión intravenosa (IV) o debajo de la piel (inyección subcutánea).
- Su médico deberá enseñarle a Ud. o a su cuidador la manera cómo preparar e inyectar Neutromax® antes de usarlo.
- Su médico le indicará cuánto Neutromax® deberá inyectar y cuando inyectarlo. No cambie o deje de aplicar la dosis de Neutromax® a menos que su médico se lo comunique.
- Si Ud. recibe Neutromax® porque también está recibiendo quimioterapia, sus dosis de Neutromax® deberá ser inyectada al menos 24 horas antes o 24 horas después de la dosis de quimioterapia. Su médico le realizará pruebas de sangre para controlar su recuento de glóbulos blancos, y si fuera necesario, ajustar su dosis de Neutromax®.
- Si Ud. recibe Neutromax® porque ha sido expuesto repentinamente (de manera aguda) a


 MARCELO J. ORISCUOLO
 APODERADO
 BIOSIDUS S.A.
 D.N.I. 11.822.775


 BIOSIDUS S.A.
 C.O.D.E. 2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

una cantidad de irradiación que puede afectar su médula ósea (síndrome de irradiación aguda), Ud. necesitará de pruebas de sangre aproximadamente cada 3 días durante el tratamiento con Neutromax® para controlar su recuento de glóbulos blancos.

- Si Ud. pierde una dosis de Neutromax®, hable con su médico sobre cuándo debería aplicarse la próxima dosis.

Neutromax® no debe usarse:

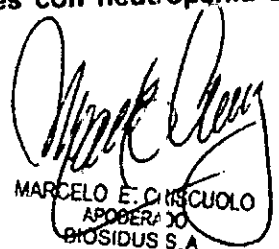
- ✓ después de la fecha de vencimiento de la etiqueta y del envase exterior
- ✓ si sabe o sospecha que puede haber sido congelado accidentalmente, o
- ✓ si se ha roto la heladera.

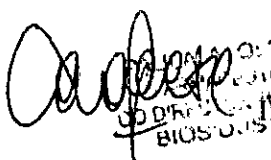
La dosis de Neutromax® que recibirá se basa en su peso corporal expresado en kilogramos. La causa de su neutropenia (disminución en la cantidad de neutrófilos) también es un factor que su médico tendrá en cuenta al decidir la dosis correcta.

Su médico le realizará exámenes de sangre de forma regular mientras utilice Neutromax®.

La dosis inicial habitual de Neutromax® en adultos es de:

- a) **Pacientes sometidos a quimioterapia de altas dosis, de inducción o consolidación para Leucemia Mielocítica Aguda.** – 5 microgramos por kilogramo de peso corporal una vez al día administrada como inyección única diaria por vía subcutánea (debajo de la piel) o infusión intravenosa.
- b) **Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea** – 10 microgramos por kilogramo de peso corporal por día, en infusión intravenosa o inyección subcutánea (debajo de la piel).
- c) **Recolección de células que generan sangre para infusión a la misma persona (autóloga)** – 10 microgramos por kilogramo de peso corporal por día durante 5-7 días, mediante inyección subcutánea (debajo de la piel) o por infusión subcutánea
- d) **Pacientes con neutropenia crónica severa** – Neutropenia congénita: 6 microgramos por kilogramo de peso corporal dos veces por día. Neutropenia cíclica o idiopática: 5 microgramos por kilogramo de peso corporal por día.
- e) **Pacientes expuestos agudamente a dosis altas de irradiación** – 10 microgramos por kilogramo como inyección subcutánea por un solo día.
- f) **Pacientes con neutropenia asociada al SIDA** – 1 microgramo por kilogramo de peso


 MARCELO E. DI PASQUOLO
 APODERADO
 BIOSIDUS S.A.
 D.N.I. 10.821.775


 DIRECCIÓN NACIONAL DE BIOTECNOLOGÍA
 2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

corporal por día. Su médico aumentará la dosis hasta que el recuento de neutrófilos sea el deseado.

Todo esto lo decidirá su médico.

Instrucciones para la auto-inyección de Neutromax®

Cuando comienza el tratamiento, Neutromax® suele ser administrado por personal médico o de enfermería. Más tarde, su médico puede sugerir que usted o un cuidador aprendan a inyectar Neutromax® bajo la piel (*por vía subcutánea*).

No intente inyectarse el medicamento salvo que un médico o enfermero le hayan enseñado.

Utilice siempre Neutromax® siguiendo las instrucciones exactas de su médico o enfermero.

Use Neutromax® sólo si se ha conservado correctamente – Ver sección 5, *Conservación de Neutromax®*.

Antes del uso, espere a que la jeringa de Neutromax® alcance la temperatura ambiente. Esto requiere habitualmente 15-30 minutos.

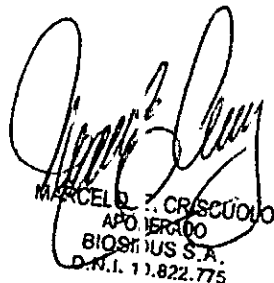
Extraiga sólo una dosis de Neutromax® de cada jeringa. La aplicación de NEUTROMAX® puede realizarse en forma subcutánea o endovenosa.

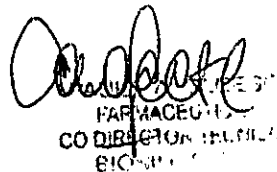
Si usted utiliza la vía subcutánea tenga en cuenta las instrucciones de aplicación de este instructivo.

Utilice siempre jeringas descartables estériles que estén graduadas de a 0,1 mL, (por ejemplo, jeringas del tipo usado para insulina) ya que el volumen total a inyectarse será de 1 mL.

De esta manera usted podrá aplicarse la dosis exacta que le indicó su médico.

Lea cuidadosamente las instrucciones de aplicación que figuran en este instructivo.


MARCELO Z. CRISCUOLO
APODERADO
BIOSINUS S.A.
D.N.I. 11.822.775


FARMACEUTICA
CO DIRECTOR GENERAL
BIOSINUS S.A.

Preparación y aplicación de la dosis

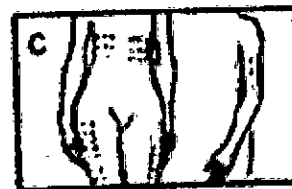
1. Utilizará una jeringa de tipo insulina, una aguja para aplicación subcutánea y una aguja para cargar el medicamento (20 Gx1").



2. Lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón.



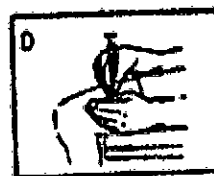
3. Tenga el frasco ampolla en sus manos durante un minuto para que tome la temperatura ambiente.



4. Saque la tapa de plástico del frasco ampolla con el medicamento y limpie el tapón de goma con un algodón embebido en alcohol (Fig. A)

5. Pinche el tapón de goma del frasco ampolla utilizando la jeringa con la aguja para cargar. Invierta el frasco ampolla y retire la dosis indicada por su médico (Fig. B).

6. Quite la jeringa con la aguja, golpee suavemente la jeringa para quitar las burbujas de aire y cambie la aguja por la aguja subcutánea. Coloque la jeringa en una superficie plana y límpala.

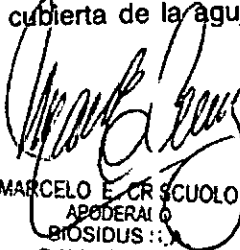


7. Elija el lugar donde inyectar, cambiándolo en cada aplicación para evitar que la piel se dañe con sucesivas inyecciones en el mismo lugar (Fig. C).



8. Limpie la piel del lugar a inyectar con un algodón mojado en alcohol, deje que se seque.

9. Saque la cubierta de la aguja, tome la jeringa con la mano que usará para inyectarse y


MARCELO E. CR. SCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.827.775


MARCELO E. CR. SCUOLO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

téngala entre el pulgar y el índice como si fuera un lápiz.

10. Con la otra mano tome la piel alrededor del área donde se pondrá la inyección y levántela con los dedos índice y pulgar. Inserte la aguja con un movimiento rápido (toda la aguja debe entrar en la piel (Fig. D).
11. Suelte la piel y con esa mano retire levemente el émbolo de la jeringa. Si no sale sangre, inyecte lentamente todo el medicamento de la jeringa. Si entra sangre en la jeringa significa que ingresó en un vaso sanguíneo pequeño y debe repetir la inyección en otro sitio (Fig. E).
12. Después de la inyección ponga una gasa con alcohol sobre el sitio utilizado. Saque la aguja y presione unos segundos.
13. Cubra las agujas para su protección y descarte la jeringa, las agujas y el frasco ampolla en una bolsa cerrada.

Si usa más Neutromax® del que debe

Informe inmediatamente a su médico si considera que se ha inyectado una cantidad excesiva de Neutromax®. Es poco probable que aparezcan efectos adversos como consecuencia de una sobredosis de Neutromax®.

Si olvidó usar Neutromax®

Informe inmediatamente a su médico quien le indicará los pasos a seguir. Si faltan menos de 24 horas hasta la siguiente inyección, olvide la que se ha saltado y continúe con su calendario normal. No duplique las inyecciones.

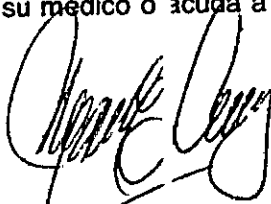
4. Posibles efectos adversos

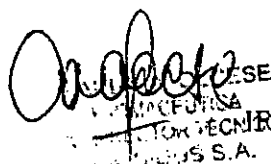
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Advertencias y precauciones

Neutromax® puede causar efectos adversos tales como:

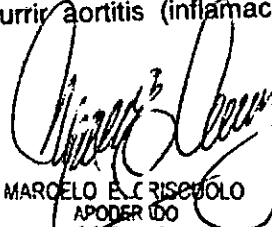
- a) Puede ocurrir ruptura o agrandamiento del bazo. Un bazo roto puede causar la muerte. Comuníquese con su médico inmediatamente si Ud. tiene dolor en la zona superior izquierda del estómago (abdomen) o en su hombro izquierdo.
- b) Puede ocurrir un problema serio llamado síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Llame a su médico o acuda a la emergencia médica inmediatamente si Ud. tiene falta de



MARCELO E. CRISDUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.175


BIOSIDUS S.A.
REG2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

aire con o sin fiebre, dificultad para respirar, o respiración rápida.

- c) Pueden ocurrir reacciones alérgicas serias, estas reacciones pueden causar erupción en todo el cuerpo, falta de aire, silbidos, mareos, hinchazón alrededor de la boca o los ojos, frecuencia cardíaca rápida, baja presión arterial y sudoración. Si Ud. tiene alguno de estos síntomas, deje de usar Neutromax® y llame a su médico o acuda a un centro de emergencia médica inmediatamente.
- d) En pacientes con enfermedad de células falciformes, ocurrieron crisis de células falciformes y la muerte. Llame a su médico inmediatamente si Ud. tiene síntomas de crisis de células falciformes como dolor o dificultad para respirar Su médico discutirá antes de la administración de Neutromax® los potenciales riesgos y beneficios para usted si usted padece una enfermedad de células falciformes.
- e) En pacientes con disminución seria y crónica de neutrófilos (neutropenia crónica severa) su médico confirmará que la razón de su neutropenia es una neutropenia crónica severa.
- f) Puede ocurrir una lesión renal (glomerulonefritis). Los síntomas incluyen hinchazón de cara y tobillos, orina oscura y sangre en orina, o una disminución en la producción de orina. Llame a su médico inmediatamente si Ud. desarrolla cualquiera de estos síntomas.
- g) Puede ocurrir sangrado en los pulmones (hemorragia alveolar) y hemoptisis (sangrado al escupir o toser)
- h) Neutromax® puede provocar la pérdida de fluidos a través de los vasos sanguíneos en los tejidos del cuerpo. Este trastorno se denomina "Síndrome de Extravasación Capilar" (SEC). Esto puede rápidamente causar que Ud. tenga síntomas que puedan atentar contra su vida. Procure ayuda médica de emergencia inmediatamente si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas: hinchazón o inflamación y orinar menos de lo habitual, dificultad para respirar, hinchazón en la zona del estómago (abdomen) y sensación de saciedad, mareos y sensación de desmayo, sensación de cansancio general.
- i) Puede ocurrir disminución en la cantidad de plaquetas que están en la sangre (trombocitopenia). Su médico controlará su sangre durante el tratamiento con Neutromax®. Comuníquese a su médico si Ud. tiene sangrado inusual o moretones durante el tratamiento con Neutromax®. Esto puede ser un signo de recuento de plaquetas disminuido, que puede reducir la capacidad de su sangre de coagular.
- j) Puede ocurrir vasculitis cutánea, con manchas en la piel por sangrado dentro de la piel ("púrpura"), bajos niveles de plaquetas o enrojecimiento de la piel (eritema). Informe a su médico inmediatamente si desarrolla puntos rojos o enrojecimiento en la piel.
- k) Puede ocurrir aortitis (inflamación de la aorta, que es el vaso sanguíneo grande que


 MARCELO E. CRISOStOMO
 APODERADO
 BUENOS AIRES S.A.
 D.N.I. 10.612.775


 PLAN DE EMERGENCIAS
 FARMACIA LA
 CODIFICACION REGISTRO-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

transporta la sangre desde el corazón al resto del cuerpo) en pacientes que reciben Neutromax®. Los síntomas incluyen fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda. Llame a su médico si experimenta alguno de estos síntomas.

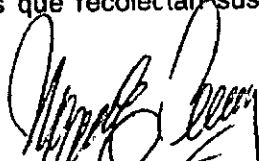
- l) Si Usted se realiza un estudio diagnóstico por imágenes nucleares deberá informar a quienes realizan el estudio que está usando Neutromax® ya que puede afectar las imágenes de sus huesos.


Tenga especial cuidado con Neutromax® en los siguientes casos:

- Si está recibiendo quimioterapia o radioterapia. No deberá recibir Neutromax® durante las 24 horas anteriores y posteriores a la quimioterapia. Se deberá evitar el uso de Neutromax® con radioterapia.
- Leucemia mieloide crónica.
- Leucocitosis – Su médico controlará mediante exámenes de sangre el nivel de sus glóbulos blancos para asegurarse que estén en los niveles deseados.
- Interrupción temprana del tratamiento con Neutromax® - No se recomienda la interrupción temprana del tratamiento con Neutromax® antes de normalizar el recuento de neutrófilos. Ante cualquier inquietud consulte a su médico antes de discontinuar el tratamiento.
- Anticuerpos – Reacciones que pueden llegar a ocurrir por anticuerpos contra filgrastim y pueden generar una reacción en el cuerpo que produzca una disminución de los neutrófilos. No se ha reportado este evento durante los ensayos clínicos o durante la comercialización de Neutromax®.
- Riesgos asociados a la quimioterapia en altas dosis. Su médico le pedirá estudios para controlar su examen de sangre (plaquetas y hematocrito).
- No se recomienda el uso de Neutromax® en pacientes con insuficiencia grave del riñón o del hígado.

Los efectos secundarios más comunes experimentados por pacientes que reciben Neutromax® incluyen:

- Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia: fiebre, dolor, erupción, tos, y falta de aire.
- Pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia: dolor, sangrado de nariz, y erupción.
- Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia seguido de trasplante de médula ósea: erupción.
- Pacientes que recolectan sus propios precursores sanguíneos (las células que generan


 MARCELO E. CRISCUOLO
 APODERADO
 BIOSIDUS S.A.
 D.N.I. 10.823.775


 FARMACIA
 COORDINADOR
 B.C.

IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

células sanguíneas): dolor óseo, fiebre y dolor de cabeza.

- Pacientes con neutropenia crónica severa: dolor, glóbulos rojos disminuidos, sangrado de nariz, diarrea, sensibilidad reducida en la piel, y pérdida del pelo.

Comunicación de efectos adversos

Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Uso de Neutromax® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Se desconoce la eficacia de Neutromax® cuando se administra el mismo día que la quimioterapia.

No debe diluirse Neutromax® con soluciones salinas.

Si acude a un hospital, clínica o médico de atención primaria, informe que está recibiendo tratamiento con Neutromax®. Puede afectar a otros tratamientos o a los resultados de algunas pruebas de laboratorio.

Embarazo y periodo de lactancia

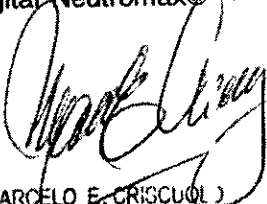
Es importante que avise a su médico si algo de lo siguiente se aplica a usted.


- Si está embarazada, o piensa que podría estarlo.
- Si está dando el pecho.

5. Conservación de Neutromax®

Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en la caja.
- Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar.
- Mantener Neutromax® en el envase de cartón original protegido de la luz o daño físico. No exponer Neutromax® a la luz directa del sol.
- No agitar Neutromax®.


MARCELO E. CRISQUOL
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10.822.775


FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

IF-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

- Retirar Neutromax® de la heladera 30 minutos antes de usar y dejar a temperatura ambiente antes de preparar la inyección.
- Tirar (descartar) el Neutromax® que haya quedado a temperatura ambiente por más de 24 horas.
- Después de inyectar su dosis, descarte (deseche) cualquier porción de Neutromax® no usada que quede en el frasco o jeringa prellenada. **NO** guarde Neutromax® no utilizado en los frascos o jeringas prellenadas para un siguiente uso.

No utilice este medicamento si observa que el precinto está roto o si el líquido presenta coloración o se pueden observar partículas en suspensión. Si observa alguna de estas cosas, deseche el medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Neutromax®:

El principio activo es: filgrastim

Los demás componentes son: sorbitol, polisorbato 80, ácido acético glacial, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Aspecto de Neutromax® y contenido del envase

Neutromax® se presenta en forma de solución inyectable en jeringa precargada o en vial. La solución inyectable de Neutromax® es un líquido transparente, incoloro, libre de conservantes.

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234

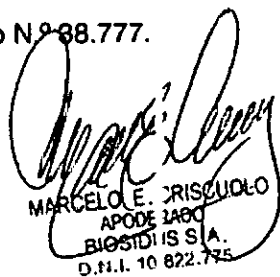
(1254) Buenos Aires

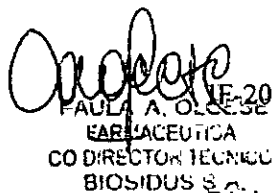
Argentina

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

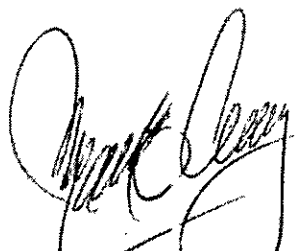
Certificado N° 88.777.


MARCELO E. CRISUDOLO
APODE. LABO.
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 10 822.775



PAULA A. OLCESE
FARMACEUTICA
CO DIRECTOR TECNICO
BIOSIDUS S.A.

VE-2018-48988401-APN-DGA#ANMAT

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto:



MARCELO CRISCUOLO
APODERADO
BIOSIDUS S.A.
D.N.I. 0.822.775



Patricia CESCE
INGENIERA
COORDINADORA TÉCNICA
BIOSIDUS S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE EX-2018-48642248

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.13 17:51:34 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.13 17:51:34 -03:00