



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **5420**

BUENOS AIRES, 02 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008215-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIO SIDUS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NEUTROMAX / FILGRASTIM forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE; 300µg y 480µg autorizado por el Certificado N° 44.524.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 135 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

FA



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5420

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 90 a 128 para la Especialidad Medicinal denominada NEUTROMAX / FILGRASTIM forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE; 300µg y 480µg propiedad de la firma BIO SIDUS S.A. anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.524 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-008215-11-9

DISPOSICION N°

nc

5420


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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



5420

Descripción

NEUTROMAX contiene Filgrastim (código ATC L03AA02, factor estimulante de colonias de granulocitos, humano, recombinante, metionilado, r-met HuG-CSF) como principio activo; proteína no glicosilada altamente purificada, compuesta por 175 aminoácidos.

El filgrastim es un 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 para 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.

Composición

Cada vial/jeringa prellenada contiene:

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

Indicaciones y uso

- 1) Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora.
NEUTROMAX está indicado para disminuir la incidencia de neutropenia febril e infecciones en pacientes con neoplasias mieloablativas (excepto leucemia mieloide crónica y mielodisplasia) que reciben tratamiento antineoplásico con drogas citotóxicas, asociado con una incidencia significativa de neutropenia febril.
- 2) Pacientes con cáncer sometidos a transplante de médula ósea.
NEUTROMAX está indicado para reducir la duración de la neutropenia en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia mieloablativa seguida de transplante de médula ósea o de células madre periféricas.
- 3) Pacientes en los que se induce movilización de células progenitoras hemopoyéticas hacia sangre periférica, para su posterior recolección e infusión autóloga o alogénea.
NEUTROMAX está indicado para inducir la movilización de células progenitoras hemopoyéticas en esos individuos.
- 4) 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 con neutropenia congénita severa

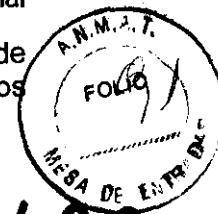
Dr. JUAN C. BIDEGARAY
 APODERADO
 BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
 JUAN C. ZIMMERMANN
 FARMACÉUTICO
 CO DIRECTOR TÉCNICO

(NCS), neutropenia cíclica, o neutropenia idiopática sintomáticos (historia de infecciones severas o recurrentes). Requiere una cuidadosa diferenciación de otros trastornos hematológicos.

5) Neutropenia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

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



Acción Farmacológica

Los factores estimulantes de colonias endógenos actúan sobre células progenitoras hematopoyéticas estimulando la proliferación y diferenciación de las mismas, así como sobre algunas actividades funcionales de las células diferenciadas.

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.

El factor estimulante de colonias de granulocitos humano regula la producción y liberación de neutrófilos a partir de la médula ósea.

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.

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

La administración de NEUTROMAX a donantes sanos permite la obtención de células progenitoras en 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

Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, tanto si se administra por vía intravenosa como subcutánea.

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, 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.

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



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.

Dosis y vía de administración

Pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresora

La dosis recomendada de NEUTROMAX® es de 0,5 MUI (5 µg)/kg de peso corporal una vez al día.

La dosis inicial de NEUTROMAX® no debe administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la quimioterapia citotóxica. NEUTROMAX® se administra en inyección subcutánea o infusión intravenosa (30 minutos). 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. 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 en incrementos de 5 µg/kg de peso corporal por cada ciclo de quimioterapia.

Pacientes sometidos trasplante autólogo de médula ósea.

La dosis inicial recomendada de NEUTROMAX® es de 1,0 MUI (10 µg)/kg/día, en infusión intravenosa (se han utilizado diversas duraciones: alrededor de 30 minutos, 4 horas o 24 horas) o subcutánea (24 horas), usualmente hasta por 21 días, comenzando 2 a 4 horas posteriores a la infusión de médula ósea pero no antes de 24 horas después de la última dosis de quimioterapia. 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 $1,0 \times 10^9/L$, la dosis diaria de NEUTROMAX® puede reducirse a 0,5 MUI (5 µg)/kg/día.

Luego de tres días adicionales sucesivos en los que el RAN exceda $1,0 \times 10^9/L$, NEUTROMAX debe discontinuarse. Si cae por debajo de ese valor, la dosis puede mantenerse en 5 µg/kg/día.

Si el RAN cae por debajo de $1,0 \times 10^9/L$, mientras el paciente recibe una dosis de 5 µg/kg/día, ésta puede aumentarse a 1,0 MUI (10 µg)/kg/día.

Recolección de células progenitoras de sangre periférica

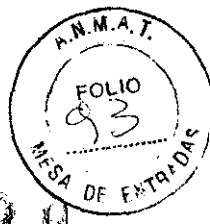
En el caso de movilización de células progenitoras de sangre periférica para infusión autóloga, la dosis recomendada de NEUTROMAX® cuando se administra solo, es 1,0 MUI (10 µg)/kg/día durante 5-7 días por inyección subcutánea o por infusión subcutánea de 24 horas. Si se emplea tras una quimioterapia mielosupresora (para incrementar el rendimiento), se administra 0,5 MUI (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 de sangre periférica en dadores normales para infusión alogénea, se administra 1,0 MUI (10 µg)/kg/día durante 4-5 días por inyección subcutánea.

Pacientes con neutropenia crónica severa Neutropenia Congénita

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



La dosis inicial recomendada es de 1,2 MUI (12 μg)/kg/diarios en una única dosis o en dosis divididas por vía subcutánea. Ajustar de acuerdo a la respuesta obtenida.

Neutropenia Cíclica o Idiopática

La dosis recomendada es de 0,5 MUI (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/ mm^3 .

Pacientes Neutropenia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

La dosis inicial recomendada es de 0.1 MUI (1 μg)/kg/día incrementando, de ser necesario, hasta que el RAN alcance valores normales (usualmente hasta un máximo de 0,4 MUI/kg diario). Luego, ajustar hasta mantener el RAN dentro de valores normales.

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 Kostman) que presentan anomalías citogenéticas.

Advertencias

Reacciones alérgicas

Se han comunicado reacciones de tipo alérgico al inicio o durante el tratamiento en menos de 1 de cada 4000 pacientes tratados con filgrastim. Éstas se han caracterizado por síntomas sistémicos, que involucran al menos dos sistemas, a menudo piel, (rash, urticaria, edema facial), aparato respiratorio (dificultad al respirar, disnea), y cardiovascular (hipotensión, taquicardia). Algunas reacciones aparecen ante la exposición inicial al medicamento. 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.

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 reciben NEUTROMAX y presenten dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen y/o dolor en la cintura escapular se deberá ser 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 deberán ser evaluados 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

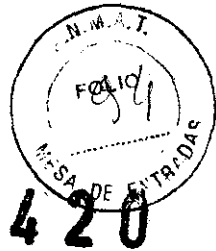
Se ha relacionado con el uso de Filgrastim la manifestación de crisis severas de células falciformes, que en algunos casos desencadenan en la muerte en pacientes con enfermedad de células falciformes. Solo médicos calificados o con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de células falciformes podrán 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,

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



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.

Otros efectos adversos

El Formulario Nacional Británico (50, edición de septiembre de 2005) incluye otros eventos adversos asociados a la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante: hipotensión transitoria, epistaxis, anomalías urinarias (incluyendo disuria, proteinuria y hematuria), osteoporosis, exacerbación de artritis reumatoidea, vasculitis cutánea, trombocitopenia, anemia, descenso transitorio en la glucemia, aumento de ácido úrico.

Precauciones

Generales

a- Uso simultáneo de 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 NEUTROMAX es un factor de crecimiento que estimula principalmente los neutrófilos y a sus precursores. 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 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 leucaféresis. 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 0,3 MUI/kg./día (3 µg/kg/día), aumenta el recuento de leucocitos hasta $100 \times 10^9/L$ 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

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



hiperleucocitosis. Si luego del nadir leucocitario, se observa un recuento superior a $50 \times 10^9/L$, deberá interrumpirse inmediatamente la administración de NEUTROMAX®.

d- Interrupción temprana del tratamiento con NEUTROMAX

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 $10 \times 10^9/L$. Por lo tanto, no se recomienda la interrupción temprana del tratamiento con NEUTROMAX antes de normalizar el recuento, después de pasar el nadir neutrofílico.

e- Inmunogenicidad

Existe una posibilidad teórica de que los anticuerpos contra filgrastim puedan tener una reacción cruzada con el factor estimulante de colonias granulocíticas endógeno (neutropenia mediada inmunológicamente). Sin embargo, este evento no ha sido comunicado en ensayos clínicos o durante la comercialización de NEUTROMAX.

f- 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 su empleo 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 trombocitopénico.

g- Movilización de células progenitoras periféricas

Pacientes que han sido sometidos esquemas prolongados de quimioterapia mielosupresora, pueden tener una movilización insuficiente, especialmente después del uso de melfalán BCNU o carboplatino. No se ha observado el mismo efecto cuando la utilización de NEUTROMAX es simultánea a dichas drogas.

La eficacia y seguridad en donantes sanos no se conoce en individuos menores de 16 y mayores 60 años. Se puede observar plaquetopenia en un 35% de los donantes sanos que se encuentra en $100.000/mm^3$.

No se aconseja la administración de NEUTROMAX a la mujer embarazada 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.

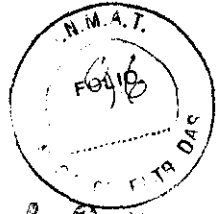
Se han observado casos aislados de ruptura esplénica en donantes sanos luego de la administración de factores estimulantes de colonias por lo que se aconseja controlar el volumen del bazo mediante ecografía y considerar fuertemente el diagnóstico en casos en que aparezca dolor en el hipocondrio izquierdo

h- 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

Dr. JUAN C. BIEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CD DIRECTOR TÉCNICO

precursores de neutrófilos para ejercer su efecto elevando los recuentos de neutrófilos. Por lo tanto, en pacientes con precursores reducidos (tales como los tratados prolongadamente con radioterapia o quimioterapia) neutrófilos puede verse reducida la respuesta a 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 potenciar la liberación de neutrófilos, tales 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 NEUTROMAX.

Fertilidad

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

Embarazo y lactancia Embarazo categoría C

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 embrioletalidad. 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, 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 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 ratas crías de madres 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.

Lactancia

Se desconoce si NEUTROMAX® es secretado en la leche materna; por tal motivo, no se recomienda su uso en mujeres en período de amantamiento.

Uso pediátrico

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



5420

No se realizaron estudios adecuados sobre la relación entre la edad y el uso del factor estimulante de colonias granulocíticas en niños. Los ensayos realizados en niños no mostraron diferencias en la farmacocinética del Filgrastim comparada con los resultados obtenidos a partir de estudios en adultos. Aunque el uso de Filgrastim en pacientes pediátricos no está aprobado por los organismos regulatorios en Estados Unidos y Canadá, existen algunos datos limitados con respecto a su uso en pacientes con neutropenia crónica severa. Los pacientes de 4 meses a 17 años de edad tratados con Filgrastim durante 18 meses no experimentaron alteraciones en el crecimiento y desarrollo, la maduración sexual, o la función endócrina. El Filgrastim fue bien tolerado en pacientes pediátricos tratados por neutropenia asociada a la quimioterapia. Uno entre doce pacientes pediátricos experimentó esplenomegalia palpable y otro, dolor osteomuscular.

Edad avanzada

No se realizaron estudios sobre la relación entre la edad y el uso del factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes de edad avanzada. No obstante, los ensayos comúnmente incluyen pacientes de edad avanzada, y no se vislumbran problemas específicos de la edad que limiten el uso de estos medicamentos en personas de edad avanzada.

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 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.

Dr. JUAN C. BIDECA
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



- 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 láctica.

Reacciones Adversas

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

No se ha detectado el desarrollo de anticuerpos contra Filgrastim (rG-CSF) en el tratamiento de 500 pacientes por el transcurso de aproximadamente dos años, así como tampoco se ha observado una disminución de la respuesta.

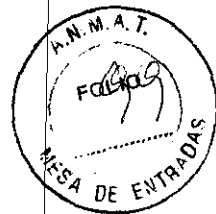
La administración de las dosis recomendadas de NEUTROMAX® se asocia a menudo a dolores osteomusculares que, en general, son de naturaleza leve a moderada y se controlan con analgésicos convencionales. Rara vez su intensidad es grave. Otros efectos incluyen artralgias (dolor en las articulaciones); dolor 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. Este ocurre en el 20 a 50% de los pacientes y está relacionado a la dosis. El dolor desaparece luego de horas de eliminado el factor estimulante de colonias granulocíticas, 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 espina dorsal, la pelvis, y los huesos largos. Puede observarse rash cutáneo, generalmente con erupción generalizada y leve. Otro efecto posible es el enrojecimiento y dolor 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 dehidrogenasa láctica (LDH), fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico, y gamma-glutamiltanspeptidasa. 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 0,3 MUI /kg./día (3 µg/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 descrito trastornos vasculares en pacientes sometidos a quimioterapia en dosis elevadas, seguida de trasplante autólogo de médula ósea, aunque no se ha podido establecer una relación causal con el Filgrastim.

Los efectos con rara incidencia incluyen alergia y reacción de anafilaxis; esplenomegalia (generalmente asintomática); arritmia supraventricular transitoria

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



(latido rápido o irregular); síndrome de Sweet (fiebre; llagas en la piel); vasculitis (llagas 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.

5420

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 alcanzado el nadir neutrofílico inducido por quimioterapia. El empleo de filgrastim más allá de $10 \times 10^9/L$, puede no resultar en ningún beneficio clínico adicional.

No se determinó la dosis máxima tolerada de NEUTROMAX. En ocasiones, la administración de dosis de hasta $70\mu g/Kg/día$ de Filgrastim ha resultado eficaz y bien tolerado.

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 (malestar general); náuseas; erupción; taquicardia (latidos acelerados).

Tratamiento de la sobredosificación

En general la interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña de una disminución del 5% 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. Aquellos pacientes en los que se confirme o sospeche una sobredosis intencional deberán ser derivados para una consulta psiquiátrica.

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

Instrucciones de dilución

Si es necesario, se puede diluir NEUTROMAX® con una solución de glucosa al 5%. NEUTROMAX® una vez diluido, se adsorbe a vidrio y materiales plásticos. Sin embargo, si se diluye correctamente, el preparado es compatible con el vidrio y con diversos materiales plásticos como PVC, poliolefina (copolímero del polipropileno y el polietileno) y polipropileno.

Si se diluye NEUTROMAX® hasta una concentración menor a 1,5 MUI ($15 \mu g$) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (HSA) hasta una concentración final de 2 mg/ml.

Ejemplo: si el volumen final de inyección es 20 ml, se deben añadir 0,2 ml de solución albúmina humana (HSA) al 20 % (Ph. Eur o equivalente) a dosis de NEUTROMAX® inferiores a 30 MUI. ($300 \mu g$). No se recomienda diluir hasta una concentración final inferior a 0,2 MUI ($2 \mu g$) por ml.

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CC DIRECTOR TÉCNICO



Nunca diluir con solución salina, ya que el producto puede precipitar.

Incompatibilidades

No debe diluirse el NEUTROMAX® con soluciones salinas.

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

5420

Conservación

NEUTROMAX® debe conservarse en heladera (2 - 8°C)

La estabilidad de NEUTROMAX® no se modifica si se expone brevemente (hasta un máximo de 7 días) a temperaturas elevadas (hasta 37°C)

Los frascos ampolla de NEUTROMAX® se deben usar una sola vez.

El envase esta provisto de un sello de seguridad. El producto no debe administrarse en caso de que este sello se encuentre roto o alterado.

Las diluciones de NEUTROMAX® no deben prepararse más de 24 horas antes de su administración y se deben almacenar en heladera a temperatura entre 2°C y 8°C. NEUTROMAX® no debe administrarse después de la fecha de vencimiento.

Presentaciones

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

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

Elaborado por:

BIO SIDUS 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°: 44524

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto:

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



5420

NEUTROMAX® Instructivo para el paciente

Conservación

Debe conservarse en heladera a temperatura entre 2 y 8°C. No debe congelarse.

Proteger de la luz solar directa.

No debe fraccionarse el frasco ampolla.

Cada frasco ampolla sirve para una aplicación. Si queda medicación sobrante, ésta deberá desecharse.

Confirme siempre la fecha de vencimiento en la etiqueta del frasco ampolla o estuche de NEUTROMAX®.

Aplicación

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 tipo 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.

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 limpia.
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).



Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

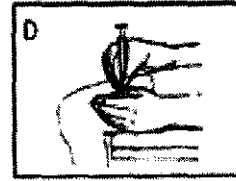
BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO

12 de 13

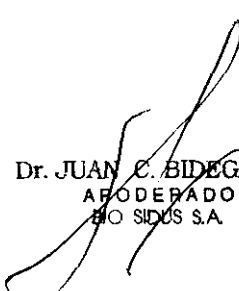


5420

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 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.



Dr. JUAN C. BIDEGARAY
AFODERADO
BIO SIDUS S.A.



BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



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

5420

Descripción

NEUTROMAX contiene Filgrastim (código ATC L03AA02, factor estimulante de colonias de granulocitos, humano, recombinante, metionilado, r-met HuG-CSF) como principio activo; proteína no glicosilada altamente purificada, compuesta por 175 aminoácidos.

El filgrastim es un 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 para 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.

Composición

Cada vial/jeringa prellenada contiene:

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

Indicaciones y uso

1) Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora.

NEUTROMAX está indicado para disminuir la incidencia de neutropenia febril e infecciones en pacientes con neoplasias mieloablativas (excepto leucemia mieloide crónica y mielodisplasia) que reciben tratamiento antineoplásico con drogas citotóxicas, asociado con una incidencia significativa de neutropenia febril.

2) Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea.

NEUTROMAX está indicado para reducir la duración de la neutropenia en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea o de células madre periféricas.

3) Pacientes en los que se induce movilización de células progenitoras hemopoyéticas hacia sangre periférica, para su posterior recolección e infusión autóloga o alogénea.

NEUTROMAX está indicado para inducir la movilización de células progenitoras hemopoyéticas en esos individuos.

4) 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 con neutropenia congénita severa

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



(NCS), neutropenia cíclica, o neutropenia idiopática sintomáticos (historia de infecciones severas o recurrentes). Requiere una cuidadosa diferenciación de otros trastornos hematológicos.

5) Neutropenia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

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

Acción Farmacológica

Los factores estimulantes de colonias endógenos actúan sobre células progenitoras hematopoyéticas estimulando la proliferación y diferenciación de las mismas, así como sobre algunas actividades funcionales de las células diferenciadas.

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.

El factor estimulante de colonias de granulocitos humano regula la producción y liberación de neutrófilos a partir de la médula ósea.

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.

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

La administración de NEUTROMAX a donantes sanos permite la obtención de células progenitoras en 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

Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, tanto si se administra por vía intravenosa como subcutánea.

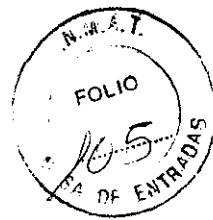
El filgrastim se detecta en suero dentro de los 5 minutos siguientes a la administración subcutánea. Luego de 4 horas de su administración, el número de neutrófilos comienza a aumentar, alcanzando su máximo valor entre 2 y 8 horas después de la administración subcutánea.

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

Tras la administración subcutánea o intravenosa, 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.

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



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.

5420

Dosis y vía de administración

Pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresora

La dosis recomendada de NEUTROMAX® es de 0,5 MUI (5 µg)/kg de peso corporal una vez al día.

La dosis inicial de NEUTROMAX® no debe administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la quimioterapia citotóxica. NEUTROMAX® se administra en inyección subcutánea o infusión intravenosa (30 minutos). 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. 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 en incrementos de 5 µg/kg de peso corporal por cada ciclo de quimioterapia.

Pacientes sometidos trasplante autólogo de médula ósea.

La dosis inicial recomendada de NEUTROMAX® es de 1,0 MUI (10 µg)/kg/día, en infusión intravenosa (se han utilizado diversas duraciones: alrededor de 30 minutos, 4 horas o 24 horas) o subcutánea (24 horas), usualmente hasta por 21 días, comenzando 2 a 4 horas posteriores a la infusión de médula ósea pero no antes de 24 horas después de la última dosis de quimioterapia. 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 $1,0 \times 10^9/L$, la dosis diaria de NEUTROMAX® puede reducirse a 0.5 MUI (5 µg)/kg/día.

Luego de tres días adicionales sucesivos en los que el RAN exceda $1,0 \times 10^9/L$, NEUTROMAX debe discontinuarse. Si cae por debajo de ese valor, la dosis puede mantenerse en 5 µg/kg/ día.

Si el RAN cae por debajo de $1,0 \times 10^9/L$, mientras el paciente recibe una dosis de 5 µg/kg/día, ésta puede aumentarse a 1,0 MUI (10 µg)/kg/día.

Recolección de células progenitoras 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 1,0 MUI (10 µg)/kg/día durante 5-7 días por inyección subcutánea o por infusión subcutánea de 24 horas. Si se emplea tras una quimioterapia mielosupresora (para incrementar el rendimiento), se administra 0,5 MUI (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 de sangre periférica en dadores normales para infusión alogeneica, se administra 1,0 MUI (10 µg)/kg/día durante 4-5 días por inyección subcutánea.

Pacientes con neutropenia crónica severa Neutropenia Congénita

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



La dosis inicial recomendada es de 1,2 MUI (12 µg)/kg/diarios en una única dosis o en dosis divididas por vía subcutánea. Ajustar de acuerdo a la respuesta obtenida.

Neutropenia Cíclica o Idiopática

La dosis recomendada es de 0,5 MUI (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.

Pacientes Neutropenia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

La dosis inicial recomendada es de 0.1 MUI (1µg)/kg/día incrementando, de ser necesario, hasta que el RAN alcance valores normales (usualmente hasta un máximo de 0,4 MUI/kg diario). Luego, ajustar hasta mantener el RAN dentro de valores normales.

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 Kostman) que presentan anomalías citogenéticas.

Advertencias

Reacciones alérgicas

Se han comunicado reacciones de tipo alérgico al inicio o durante el tratamiento en menos de 1 de cada 4000 pacientes tratados con filgrastim. Éstas se han caracterizado por síntomas sistémicos, que involucran al menos dos sistemas, a menudo piel, (rash, urticaria, edema facial), aparato respiratorio (dificultad al respirar, disnea), y cardiovascular (hipotensión, taquicardia). Algunas reacciones aparecen ante la exposición inicial al medicamento. 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.

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 reciben NEUTROMAX y presenten dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen y/o dolor en la cintura escapular se deberá ser 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 deberán ser evaluados 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 ha relacionado con el uso de Filgrastim la manifestación de crisis severas de células falciformes, que en algunos casos desencadenan en la muerte en pacientes con enfermedad de células falciformes. Solo médicos calificados o con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de células falciformes podrán 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 trastornos hematopoyéticos (por ejemplo,

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



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.

Otros efectos adversos

El Formulario Nacional Británico (50, edición de septiembre de 2005) incluye otros eventos adversos asociados a la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante: hipotensión transitoria, epistaxis, anomalías urinarias (incluyendo disuria, proteinuria y hematuria), osteoporosis, exacerbación de artritis reumatoidea, vasculitis cutanea, trombocitopenia, anemia, descenso transitorio en la glucemia, aumento de ácido úrico.

Precauciones

Generales

a- Uso simultáneo de 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 NEUTROMAX es un factor de crecimiento que estimula principalmente los neutrófilos y a sus precursores. 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 LMA sometidos a quimioterapia de inducción, no hubo diferencias significativas en el periodo libre de enfermedad o en la sobrevida 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 leucaféresis. 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 0,3 MUI/kg./día (3 µg/kg/día), aumenta el recuento de leucocitos hasta $100 \times 10^9/L$ 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

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



hiperleucocitosis. Si luego del nadir leucocitario, se observa un recuento superior a $50 \times 10^9/L$, deberá interrumpirse inmediatamente la administración de NEUTROMAX®.

d- Interrupción temprana del tratamiento con NEUTROMAX

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 $10 \times 10^9/L$. Por lo tanto, no se recomienda la interrupción temprana del tratamiento con NEUTROMAX antes de normalizar el recuento, después de pasar el nadir neutrofilico.

5420

e- Inmunogenicidad

Existe una posibilidad teórica de que los anticuerpos contra filgrastim puedan tener una reacción cruzada con el factor estimulante de colonias granulocíticas endógeno (neutropenia mediada inmunológicamente). Sin embargo, este evento no ha sido comunicado en ensayos clínicos o durante la comercialización de NEUTROMAX.

f- 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 su empleo 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 trombocitopénico.

g- Movilización de células progenitoras periféricas

Pacientes que han sido sometidos esquemas prolongados de quimioterapia mielosupresora, pueden tener una movilización insuficiente, especialmente después del uso de melfalán BCNU o carboplatino. No se ha observado el mismo efecto cuando la utilización de NEUTROMAX es simultánea a dichas drogas.

La eficacia y seguridad en donantes sanos no se conoce en individuos menores de 16 y mayores 60 años. Se puede observar plaquetopenia en un 35% de los donantes sanos que se encuentra en $100.000/mm^3$.

No se aconseja la administración de NEUTROMAX a la mujer embarazada 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 en casos en que aparezca dolor en el hipocondrio izquierdo

h- 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

Dr. JUAN C. BDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



5420

precursores de neutrófilos para ejercer su efecto elevando los recuentos de neutrófilos. Por lo tanto, en pacientes con precursores reducidos (tales como los tratados prolongadamente con radioterapia o quimioterapia) neutrófilos puede verse reducida la respuesta a 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 potenciar la liberación de neutrófilos, tales 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 NEUTROMAX.

Fertilidad

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

Embarazo y lactancia Embarazo categoría C

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 embrioletalidad. 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, 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 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 ratas crías de madres 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.

Lactancia

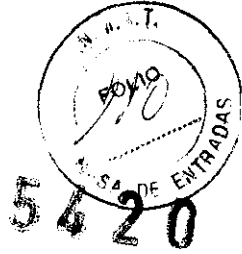
Se desconoce si NEUTROMAX® es secretado en la leche materna; por tal motivo, no se recomienda su uso en mujeres en período de amantamiento.

Uso pediátrico

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO

No se realizaron estudios adecuados sobre la relación entre la edad y el uso del factor estimulante de colonias granulocíticas en niños. Los ensayos realizados en niños no mostraron diferencias en la farmacocinética del Filgrastim comparada con los resultados obtenidos a partir de estudios en adultos. Aunque el uso de Filgrastim en pacientes pediátricos no está aprobado por los organismos regulatorios en Estados Unidos y Canadá, existen algunos datos limitados con respecto a su uso en pacientes con neutropenia crónica severa. Los pacientes de 4 meses a 17 años de edad tratados con Filgrastim durante 18 meses no experimentaron alteraciones en el crecimiento y desarrollo, la maduración sexual, o la función endócrina. El Filgrastim fue bien tolerado en pacientes pediátricos tratados por neutropenia asociada a la quimioterapia. Uno entre doce pacientes pediátricos experimentó esplenomegalia palpable y otro, dolor osteomuscular.



Edad avanzada

No se realizaron estudios sobre la relación entre la edad y el uso del factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes de edad avanzada. No obstante, los ensayos comúnmente incluyen pacientes de edad avanzada, y no se vislumbran problemas específicos de la edad que limiten el uso de estos medicamentos en personas de edad avanzada.

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 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.

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO

- 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 láctica.



Reacciones Adversas

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

No se ha detectado el desarrollo de anticuerpos contra Filgrastim (rG-CSF) en el tratamiento de 500 pacientes por el transcurso de aproximadamente dos años, así como tampoco se ha observado una disminución de la respuesta.

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. Este ocurre en el 20 a 50% de los pacientes y está relacionado a la dosis. El dolor desaparece luego de horas de eliminado el factor estimulante de colonias granulocíticas, 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 periodo 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 espina dorsal, la pelvis, y los huesos largos. Puede observarse rash cutáneo, generalmente con erupción generalizada y leve. Otro efecto posible es el enrojecimiento y dolor 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 dehidrogenasa láctica (LDH), fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico, y gama-glutamyltranspeptidasa. 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 0,3 MUI /kg./día (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), 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 descrito trastornos vasculares en pacientes sometidos a quimioterapia en dosis elevadas, seguida de trasplante autólogo de médula ósea, aunque no se ha podido establecer una relación causal con el Filgrastim.

Los efectos con rara incidencia incluyen alergia y reacción de anafilaxis; esplenomegalia (generalmente asintomática); arritmia supraventricular transitoria

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



(latido rápido o irregular); síndrome de Sweet (fiebre; llagas en la piel); vasculitis (llagas 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.

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 alcanzado el nadir neutrofilico inducido por quimioterapia. El empleo de filgrastim más allá de $10 \times 10^9/L$, puede no resultar en ningún beneficio clínico adicional.

No se determinó la dosis máxima tolerada de NEUTROMAX. En ocasiones, la administración de dosis de hasta $70 \mu g/Kg/día$ de Filgrastim ha resultado eficaz y bien tolerado.

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 (malestar general); náuseas; erupción; taquicardia (latidos acelerados).

Tratamiento de la sobredosificación

En general la interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña de una disminución del 5% 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. Aquellos pacientes en los que se confirme o sospeche una sobredosis intencional deberán ser derivados para una consulta psiquiátrica.

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

Instrucciones de dilución

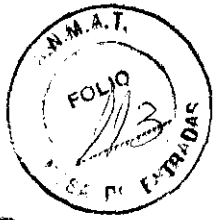
Si es necesario, se puede diluir NEUTROMAX® con una solución de glucosa al 5%. NEUTROMAX® una vez diluido, se adsorbe a vidrio y materiales plásticos. Sin embargo, si se diluye correctamente, el preparado es compatible con el vidrio y con diversos materiales plásticos como PVC, poliolefina (copolímero del polipropileno y el polietileno) y polipropileno.

Si se diluye NEUTROMAX® hasta una concentración menor a 1,5 MUI ($15 \mu g$) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (HSA) hasta una concentración final de 2 mg/ml.

Ejemplo: si el volumen final de inyección es 20 ml, se deben añadir 0,2 ml de solución albúmina humana (HSA) al 20 % (Ph. Eur o equivalente) a dosis de NEUTROMAX® inferiores a 30 MUI. ($300 \mu g$). No se recomienda diluir hasta una concentración final inferior a 0,2 MUI ($2 \mu g$) por ml.

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



Nunca diluir con solución salina, ya que el producto puede precipitar.

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".

542

Conservación

NEUTROMAX® debe conservarse en heladera (2 - 8°C)

La estabilidad de NEUTROMAX® no se modifica si se expone brevemente (hasta un máximo de 7 días) a temperaturas elevadas (hasta 37°C)

Los frascos ampolla de NEUTROMAX® se deben usar una sola vez.

El envase esta provisto de un sello de seguridad. El producto no debe administrarse en caso de que este sello se encuentre roto o alterado.

Las diluciones de NEUTROMAX® no deben prepararse más de 24 horas antes de su administración y se deben almacenar en heladera a temperatura entre 2°C y 8°C. NEUTROMAX® no debe administrarse después de la fecha de vencimiento.

Presentaciones

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

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

Elaborado por:

BIO SIDUS 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°: 44524

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto:

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



NEUTROMAX® Instructivo para el paciente

Conservación

Debe conservarse en heladera a temperatura entre 2 y 8°C. No debe congelarse.

Proteger de la luz solar directa.

No debe fraccionarse el frasco ampolla.

Cada frasco ampolla sirve para una aplicación. Si queda medicación sobrante, ésta deberá desecharse.

Confirme siempre la fecha de vencimiento en la etiqueta del frasco ampolla o estuche de NEUTROMAX®.

Aplicación

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 tipo 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.

Preparación y aplicación de la dosis

- Utilizará una jeringa de tipo insulina, una aguja para aplicación subcutánea y una aguja para cargar el medicamento (20 Gx1").
- Lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón.
- Tenga el frasco ampolla en sus manos durante un minuto para que tome la temperatura ambiente.
- 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)
- 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).
- 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 limpia.
- 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).



Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODEBADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO

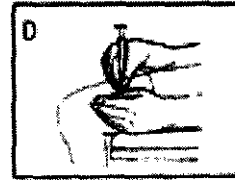


5420

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 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.

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



**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, r-met HuG-CSF) como principio activo; proteína no glicosilada altamente purificada, compuesta por 175 aminoácidos.

El filgrastim es un 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 para 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.

Composición

Cada vial/jeringa prellenada contiene:

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

Indicaciones y uso

1) Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora.

NEUTROMAX está indicado para disminuir la incidencia de neutropenia febril e infecciones en pacientes con neoplasias mieloablativas (excepto leucemia mieloide crónica y mielodisplasia) que reciben tratamiento antineoplásico con drogas citotóxicas, asociado con una incidencia significativa de neutropenia febril.

2) Pacientes con cáncer sometidos a transplante de médula ósea.

NEUTROMAX está indicado para reducir la duración de la neutropenia en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia mieloablativa seguida de transplante de médula ósea o de células madre periféricas.

3) Pacientes en los que se induce movilización de células progenitoras hemopoyéticas hacia sangre periférica, para su posterior recolección e infusión autóloga o alogeneica.

NEUTROMAX está indicado para inducir la movilización de células progenitoras hemopoyéticas en esos individuos.

4) 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 con neutropenia congénita severa

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



(NCS), neutropenia cíclica, o neutropenia idiopática sintomáticos (historia de infecciones severas o recurrentes). Requiere una cuidadosa diferenciación de otros trastornos hematológicos.

5) Neutropenia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)
 Filgrastim está indicado para el tratamiento de pacientes con SIDA que presenta neutropenia persistente, asociada a infecciones por organismos oportunistas (tales como el citomegalovirus) o a agentes antivirales (zidovudina, ganciclovir).

Acción Farmacológica

Los factores estimulantes de colonias endógenos actúan sobre células progenitoras hematopoyéticas estimulando la proliferación y diferenciación de las mismas, así como sobre algunas actividades funcionales de las células diferenciadas.

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.

El factor estimulante de colonias de granulocitos humano regula la producción y liberación de neutrófilos a partir de la médula ósea.

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.

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

La administración de NEUTROMAX a donantes sanos permite la obtención de células progenitoras en 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

Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, tanto si se administra por vía intravenosa como subcutánea.

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, 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.

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
 APODERADO
 BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
 JUAN C. ZIMMERMANN
 FARMACÉUTICO
 CO DIRECTOR TÉCNICO

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.



Dosis y vía de administración

Pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresora

La dosis recomendada de NEUTROMAX® es de 0,5 MUI (5 µg)/kg de peso corporal una vez al día.

La dosis inicial de NEUTROMAX® no debe administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la quimioterapia citotóxica. NEUTROMAX® se administra en inyección subcutánea o infusión intravenosa (30 minutos). 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. 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 en incrementos de 5 µg/kg de peso corporal por cada ciclo de quimioterapia.

Pacientes sometidos trasplante autólogo de médula ósea.

La dosis inicial recomendada de NEUTROMAX® es de 1,0 MUI (10 µg)/kg/día, en infusión intravenosa (se han utilizado diversas duraciones: alrededor de 30 minutos, 4 horas o 24 horas) o subcutánea (24 horas), usualmente hasta por 21 días, comenzando 2 a 4 horas posteriores a la infusión de médula ósea pero no antes de 24 horas después de la última dosis de quimioterapia. 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 $1,0 \times 10^9/L$, la dosis diaria de NEUTROMAX® puede reducirse a 0,5 MUI (5 µg)/kg/día.

Luego de tres días adicionales sucesivos en los que el RAN exceda $1,0 \times 10^9/L$, NEUTROMAX debe discontinuarse. Si cae por debajo de ese valor, la dosis puede mantenerse en 5 µg/kg/ día.

Si el RAN cae por debajo de $1,0 \times 10^9/L$, mientras el paciente recibe una dosis de 5 µg/kg/día, ésta puede aumentarse a 1,0 MUI (10 µg)/kg/día.

Recolección de células progenitoras de sangre periférica

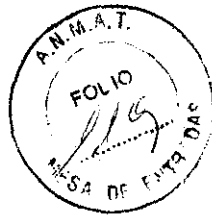
En el caso de movilización de células progenitoras de sangre periférica para infusión autóloga, la dosis recomendada de NEUTROMAX® cuando se administra solo, es 1,0 MUI (10 µg)/kg/día durante 5-7 días por inyección subcutánea o por infusión subcutánea de 24 horas. Si se emplea tras una quimioterapia mielosupresora (para incrementar el rendimiento), se administra 0,5 MUI (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 de sangre periférica en dadores normales para infusión alogeneica, se administra 1,0 MUI (10 µg)/kg/día durante 4-5 días por inyección subcutánea.

Pacientes con neutropenia crónica severa Neutropenia Congénita

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



La dosis inicial recomendada es de 1,2 MUI (12 µg)/kg/diarios en una única dosis o en dosis divididas por vía subcutánea. Ajustar de acuerdo a la respuesta obtenida.

Neutropenia Cíclica o Idiopática

La dosis recomendada es de 0,5 MUI (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.

Pacientes Neutropenia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

La dosis inicial recomendada es de 0.1 MUI (1µg)/kg/día incrementando, de ser necesario, hasta que el RAN alcance valores normales (usualmente hasta un máximo de 0,4 MUI/kg diario). Luego, ajustar hasta mantener el RAN dentro de valores normales.

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 Kostman) que presentan anomalías citogenéticas.

Advertencias

Reacciones alérgicas

Se han comunicado reacciones de tipo alérgico al inicio o durante el tratamiento en menos de 1 de cada 4000 pacientes tratados con filgrastim. Éstas se han caracterizado por síntomas sistémicos, que involucran al menos dos sistemas, a menudo piel, (rash, urticaria, edema facial), aparato respiratorio (dificultad al respirar, disnea), y cardiovascular (hipotensión, taquicardia). Algunas reacciones aparecen ante la exposición inicial al medicamento. 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.

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 reciben NEUTROMAX y presenten dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen y/o dolor en la cintura escapular se deberá ser 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 deberán ser evaluados 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 ha relacionado con el uso de Filgrastim la manifestación de crisis severas de células falciformes, que en algunos casos desencadenan en la muerte en pacientes con enfermedad de células falciformes. Solo médicos calificados o con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de células falciformes podrán 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 trastornos hematopoyéticos (por ejemplo,

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
 APODERADO
 BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
 JUAN C. ZIMMERMANN
 FARMACÉUTICO
 CO DIRECTOR TÉCNICO



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.

Otros efectos adversos

El Formulario Nacional Británico (50, edición de septiembre de 2005) incluye otros eventos adversos asociados a la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante: hipotensión transitoria, epistaxis, anomalías urinarias (incluyendo disuria, proteinuria y hematuria), osteoporosis, exacerbación de artritis reumatoidea, vasculitis cutanea, trombocitopenia, anemia, descenso transitorio en la glucemia, aumento de ácido úrico.

Precauciones

Generales

a- Uso simultáneo de 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 NEUTROMAX es un factor de crecimiento que estimula principalmente los neutrófilos y a sus precursores. 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 LMA sometidos a quimioterapia de inducción, no hubo diferencias significativas en el periodo libre de enfermedad o en la sobrevida 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 leucaféresis. 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 0,3 MUI/kg./día (3 µg/kg/día), aumenta el recuento de leucocitos hasta $100 \times 10^9/L$ 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

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



hiperleucocitosis. Si luego del nadir leucocitario, se observa un recuento superior a $50 \times 10^9/L$, deberá interrumpirse inmediatamente la administración de NEUTROMAX®.

d- Interrupción temprana del tratamiento con NEUTROMAX

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 $10 \times 10^9/L$. Por lo tanto, no se recomienda la interrupción temprana del tratamiento con NEUTROMAX antes de normalizar el recuento, después de pasar el nadir neutrofilico.

e- Inmunogenicidad

Existe una posibilidad teórica de que los anticuerpos contra filgrastim puedan tener una reacción cruzada con el factor estimulante de colonias granulocíticas endógeno (neutropenia mediada inmunológicamente). Sin embargo, este evento no ha sido comunicado en ensayos clínicos o durante la comercialización de NEUTROMAX.

f- 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 su empleo 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 trombocitopénico.

g- Movilización de células progenitoras periféricas

Pacientes que han sido sometidos esquemas prolongados de quimioterapia mielosupresora, pueden tener una movilización insuficiente, especialmente después del uso de melfalán BCNU o carboplatino. No se ha observado el mismo efecto cuando la utilización de NEUTROMAX es simultánea a dichas drogas.

La eficacia y seguridad en donantes sanos no se conoce en individuos menores de 16 y mayores 60 años. Se puede observar plaquetopenia en un 35% de los donantes sanos que se encuentra en $100.000/mm^3$.

No se aconseja la administración de NEUTROMAX a la mujer embarazada 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 en casos en que aparezca dolor en el hipocondrio izquierdo

h- 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

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



precursores de neutrófilos para ejercer su efecto elevando los recuentos de neutrófilos. Por lo tanto, en pacientes con precursores reducidos (tales como los tratados prolongadamente con radioterapia o quimioterapia) neutrófilos puede verse reducida la respuesta a 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 potenciar la liberación de neutrófilos, tales 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 NEUTROMAX.

Fertilidad

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

Embarazo y lactancia Embarazo categoría C

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 embrioletalidad. 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, 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 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 ratas crías de madres 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.

Lactancia

Se desconoce si NEUTROMAX® es secretado en la leche materna; por tal motivo, no se recomienda su uso en mujeres en período de amantamiento.

Uso pediátrico

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO

No se realizaron estudios adecuados sobre la relación entre la edad y el uso del factor estimulante de colonias granulocíticas en niños. Los ensayos realizados en niños no mostraron diferencias en la farmacocinética del Filgrastim comparada con los resultados obtenidos a partir de estudios en adultos. Aunque el uso de Filgrastim en pacientes pediátricos no está aprobado por los organismos regulatorios en Estados Unidos y Canadá, existen algunos datos limitados con respecto a su uso en pacientes con neutropenia crónica severa. Los pacientes de 4 meses a 17 años de edad tratados con Filgrastim durante 18 meses no experimentaron alteraciones en el crecimiento y desarrollo, la maduración sexual, o la función endócrina. El Filgrastim fue bien tolerado en pacientes pediátricos tratados por neutropenia asociada a la quimioterapia. Uno entre doce pacientes pediátricos experimentó esplenomegalia palpable y otro, dolor osteomuscular.

Edad avanzada

No se realizaron estudios sobre la relación entre la edad y el uso del factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes de edad avanzada. No obstante, los ensayos comúnmente incluyen pacientes de edad avanzada, y no se vislumbran problemas específicos de la edad que limiten el uso de estos medicamentos en personas de edad avanzada.

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 semana) durante el tratamiento con NEUTROMAX. Luego de la quimioterapia citotóxica, el nadir neutrofilico 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.

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



- 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 láctica.

Reacciones Adversas

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

No se ha detectado el desarrollo de anticuerpos contra Filgrastim (rG-CSF) en el tratamiento de 500 pacientes por el transcurso de aproximadamente dos años, así como tampoco se ha observado una disminución de la respuesta.

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. Este ocurre en el 20 a 50% de los pacientes y está relacionado a la dosis. El dolor desaparece luego de horas de eliminado el factor estimulante de colonias granulocíticas, 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 espina dorsal, la pelvis, y los huesos largos. Puede observarse rash cutáneo, generalmente con erupción generalizada y leve. Otro efecto posible es el enrojecimiento y dolor 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 dehidrogenasa láctica (LDH), fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico, y gama-glutamyltranspeptidasa. 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 0,3 MUI /kg./día (3 µg/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 descrito trastornos vasculares en pacientes sometidos a quimioterapia en dosis elevadas, seguida de trasplante autólogo de médula ósea, aunque no se ha podido establecer una relación causal con el Filgrastim.

Los efectos con rara incidencia incluyen alergia y reacción de anafilaxis; esplenomegalia (generalmente asintomática), arritmia supraventricular transitoria

Dr. JUAN C. BODEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



(latido rápido o irregular); síndrome de Sweet (fiebre; llagas en la piel); vasculitis (llagas 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.

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 alcanzado el nadir neutrofilico inducido por quimioterapia. El empleo de filgrastim más allá de $10 \times 10^9/L$, puede no resultar en ningún beneficio clínico adicional.

No se determinó la dosis máxima tolerada de NEUTROMAX. En ocasiones, la administración de dosis de hasta $70 \mu g/Kg/día$ de Filgrastim ha resultado eficaz y bien tolerado.

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 (malestar general); náuseas; erupción; taquicardia (latidos acelerados).

Tratamiento de la sobredosificación

En general la interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña de una disminución del 5% 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. Aquellos pacientes en los que se confirme o sospeche una sobredosis intencional deberán ser derivados para una consulta psiquiátrica.

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

Instrucciones de dilución

Si es necesario, se puede diluir NEUTROMAX® con una solución de glucosa al 5%. NEUTROMAX® una vez diluido, se adsorbe a vidrio y materiales plásticos. Sin embargo, si se diluye correctamente, el preparado es compatible con el vidrio y con diversos materiales plásticos como PVC, poliolefina (copolímero del polipropileno y el polietileno) y polipropileno.

Si se diluye NEUTROMAX® hasta una concentración menor a 1,5 MUI (15 μg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (HSA) hasta una concentración final de 2 mg/ml.

Ejemplo: si el volumen final de inyección es 20 ml, se deben añadir 0,2 ml de solución albúmina humana (HSA) al 20 % (Ph. Eur o equivalente) a dosis de NEUTROMAX® inferiores a 30 MUI. (300 μg). No se recomienda diluir hasta una concentración final inferior a 0,2 MUI (2 μg) por ml.

Dr. JUAN C. BIEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO



Nunca diluir con solución salina, ya que el producto puede precipitar.

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 - 8°C)
 La estabilidad de NEUTROMAX® no se modifica si se expone brevemente (hasta un máximo de 7 días) a temperaturas elevadas (hasta 37°C)
 Los frascos ampolla de NEUTROMAX® se deben usar una sola vez.
 El envase esta provisto de un sello de seguridad. El producto no debe administrarse en caso de que este sello se encuentre roto o alterado.

Las diluciones de NEUTROMAX® no deben prepararse más de 24 horas antes de su administración y se deben almacenar en heladera a temperatura entre 2°C y 8°C.
 NEUTROMAX® no debe administrarse después de la fecha de vencimiento.

Presentaciones

NEUTROMAX® 300µg: Envases conteniendo 1, 3, 5, 8 y 10 viales/jeringas prellenadas de 1 ml de solución inyectable
 NEUTROMAX® 480µg: Envases conteniendo 1, 3, 5, 8 y 10 viales/jeringas prellenadas de 1,6 ml de solución inyectable

Elaborado por:

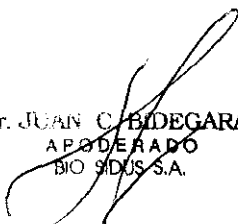
BIO SIDUS S.A.
 Constitución 4234
 (1254) Buenos Aires
 Argentina

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.

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

Certificado N°: 44524

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto:


 Dr. JUAN C. BIDEGARAY
 APODERADO
 BIO SIDUS S.A.


 BIO SIDUS S.A.
 JUAN C. ZIMMERMANN
 FARMACÉUTICO
 CO DIRECTOR TÉCNICO

NEUTROMAX® Instructivo para el paciente

Triplicado

542



Conservación

Debe conservarse en heladera a temperatura entre 2 y 8°C. No debe congelarse. Proteger de la luz solar directa.

No debe fraccionarse el frasco ampolla.

Cada frasco ampolla sirve para una aplicación. Si queda medicación sobrante, ésta deberá desecharse.

Confirme siempre la fecha de vencimiento en la etiqueta del frasco ampolla o estuche de NEUTROMAX®.

Aplicación

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 tipo 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.

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 limpia.
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).



Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIO SIDUS S.A.

BIO SIDUS S.A.
JUAN C. ZIMMERMANN
FARMACÉUTICO
CO DIRECTOR TÉCNICO

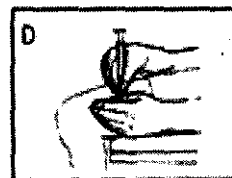


5420

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 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.


 Dr. JUAN C. BIDÉGARAY
 APODERADO
 BIO SIDUS S.A.


 BIO SIDUS S.A.
 JUAN C. ZIMMERMANN
 FARMACÉUTICO
 CO DIRECTOR TÉCNICO