



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

DISPOSICIÓN N° 1722

BUENOS AIRES, 10 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008417-10-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GEMABIOTECH S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional

5



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

DISPOSICIÓN N°

1722

de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

57



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

DISPOSICIÓN N° 1722

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NEUTRAMEGA y nombre/s genérico/s FILGRASTIM, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por GEMABIOTECH S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

57 -
ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

7
g



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

DISPOSICIÓN N° **1722**

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

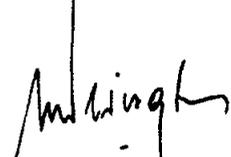
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-008417-10-5

DISPOSICIÓN N°:

1722


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1722**

Nombre comercial: NEUTRAMEGA

Nombre/s genérico/s: FILGRASTIM

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ESTADOS UNIDOS 5105 ESQ. LUIS SULLIVAN - EL TRIANGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: NEUTRAMEGA.

Clasificación ATC: L03AA02.

Indicación/es autorizada/s: QUIMIOTERAPIA CITOXICA CONVENCIONAL: ESTA INDICADO PARA REDUCIR LA DURACION DE LA NEUTROPENIA Y LA INCIDENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA ANTINEOPLASICA (CON EXCEPCION DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES CRONICAS Y DE LOS SINDROMES MIELODISPLÁSICOS) PARA

07.



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

1722

REDUCIR LA DURACION DE LA NEUTROPENIA Y DE SUS SECUELAS CLINICAS EN LOS PACIENTES QUE RECIBAN TERAPIA MIELOSUPRESORA SEGUIDA DE TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO) Y QUE PRESENTAN RIESGO INCREMENTADO DE NEUTROPENIA SEVERA PROLONGADA. MOVILIZACION DE HEMOCITOBLASTOS EN SANGRE PERIFERICA: ESTA INDICADO TAMBIEN PARA LA MOVILIZACION AUTÓGENA DE CELULAS PROGENITORAS HACIA LA SANGRE PERIFERICA (PBPC) O DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA MIELOSUPRESORA, ASI COMO LA MOVILIZACION ALOGENA DE PBPC HACIA LA SANGRE PERIFERICA (EN DONANTES SANOS). NEUTROPENIA CRONICA SEVERA: LA ADMINISTRACION PROLONGADA DE FILGRASTIM ESTA INDICADA PARA AUMENTAR EL RECUENTO DE NEUTROFILOS Y REDUCIR LA INCIDENCIA DE INFECCIONES Y SU DURACION EN PACIENTES, TANTO NIÑOS COMO ADULTOS CON NEUTROPENIA GRAVE (CONGENITA CICLICA O IDIOPATICA), RECUENTO DE NEUTRÓFILOS MENOR O IGUAL A $0,5 \times 10^9$ / LITRO Y ANTECEDENTES DE INFECCIONES GRAVES O RECURRENTES. INFECCION POR VIH: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA PERSISTENTE, EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH EN ESTADÍO AVANZADO A FIN DE REDUCIR EL RIESGO DE INFECCION BACTERIANA CUANDO LAS OTRAS OPCIONES SON INADECUADAS.

J
-

Concentración/es: 30 MUI de FILGRASTIM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FILGRASTIM 30 MUI.

Excipientes: POLISORBATO 80 0,040 MG, SORBITOL 50,0 MG, ACETATO DE

J
f



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

1722

SODIO 0,125 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1,0 ML, ACIDO ACETICO 0,500 MG.

Origen del producto: Biotecnológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CELULAS DE ESCHERICHIA COLI RECOMBINANTES.

Vía/s de administración: INFUSION IV/SC

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELENADA DE VIDRIO TIPO I CON AGUJA DE ACERO INOXIDABLE

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 5 Y 10 JERINGAS PRELENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 5 Y 10 JERINGAS PRELENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR TEMPERATURA DE HELADERA; desde: 2°C. hasta: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1722

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



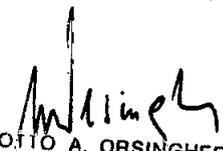
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **1722**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008417-10-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1722**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por GEMABIOTECH S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NEUTRAMEGA

Nombre/s genérico/s: FILGRASTIM

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ESTADOS UNIDOS 5105 ESQ. LUIS SULLIVAN - EL TRIANGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.



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

Nombre Comercial: NEUTRAMEGA.

Clasificación ATC: L03AA02.

Indicación/es autorizada/s: QUIMIOTERAPIA CITOXICA CONVENCIONAL: ESTA INDICADO PARA REDUCIR LA DURACIÓN DE LA NEUTROPENIA Y LA INCIDENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA ANTINEOPLASICA (CON EXCEPCION DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES CRONICAS Y DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS) PARA REDUCIR LA DURACION DE LA NEUTROPENIA Y DE SUS SECUELAS CLINICAS EN LOS PACIENTES QUE RECIBAN TERAPIA MIELOSUPRESORA SEGUIDA DE TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO) Y QUE PRESENTAN RIESGO INCREMENTADO DE NEUTROPENIA SEVERA PROLONGADA. MOVILIZACION DE HEMOCITOBLASTOS EN SANGRE PERIFERICA: ESTA INDICADO TAMBIEN PARA LA MOVILIZACION AUTÓGENA DE CELULAS PROGENITORAS HACIA LA SANGRE PERIFERICA (PBPC) O DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA MIELOSUPRESORA, ASI COMO LA MOVILIZACIÓN ALOGENA DE PBPC HACIA LA SANGRE PERIFERICA (EN DONANTES SANOS). NEUTROPENIA CRONICA SEVERA: LA ADMINISTRACION PROLONGADA DE FILGRASTIM ESTA INDICADA PARA AUMENTAR EL RECUENTO DE NEUTROFILOS Y REDUCIR LA INCIDENCIA DE INFECCIONES Y SU DURACIÓN EN PACIENTES, TANTO NIÑOS COMO ADULTOS CON NEUTROPENIA GRAVE (CONGENITA CÍCLICA O IDIOPATICA), RECUENTO DE NEUTRÓFILOS MENOR O IGUAL A $0,5 \times 10^9$ / LITRO Y ANTECEDENTES DE

5.

7



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

INFECCIONES GRAVES O RECURRENTES. INFECCION POR VIH: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA PERSISTENTE, EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH EN ESTADÍO AVANZADO A FIN DE REDUCIR EL RIESGO DE INFECCION BACTERIANA CUANDO LAS OTRAS OPCIONES SON INADECUADAS.

Concentración/es: 30 MUI de FILGRASTIM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FILGRASTIM 30 MUI.

Excipientes: POLISORBATO 80 0,040 MG, SORBITOL 50,0 MG, ACETATO DE SODIO 0,125 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1,0 ML, ACIDO ACETICO 0,500 MG.

Origen del producto: Biotecnológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CELULAS DE ESCHERICHIA COLI RECOMBINANTES.

Vía/s de administración: INFUSION IV/SC

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON AGUJA DE ACERO INOXIDABLE

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 5 Y 10 JERINGAS PRELLENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 5 Y 10 JERINGAS PRELLENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS.

5,

↙



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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR TEMPERATURA DE HELADERA; desde: 2°C.
hasta: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Se extiende a GEMABIOTECH S.A. el Certificado N° 56140, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 10 MAR 2011 de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1722


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





1722



Filgrastim - Solución Inyectable

1 . PROYECTO DE PROSPECTO**NEUTRAMEGA®****FILGRASTIM**

30 MUI

Solución Inyectable en jeringas prellenadas

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Presentación	30 MUI
Filgrastim	30 MUI
Acetato de sodio	0.125 mg
Ácido acético	0.500 mg
Sorbitol	50.0 mg
Polisorbato 80	0.040 mg
Agua para inyectables c.s.p	1.0 ml

FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable

DATOS CLÍNICOS**Indicaciones terapéuticas**

Quimioterapia citotóxica convencional: NEUTRAMEGA® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica antineoplásica (con excepción de las leucemias mieloides crónicas y de los síndromes mielodisplásicos) para reducir la duración de la neutropenia y de sus secuelas clínicas en los pacientes que reciben terapia melosupresora seguida de transplante de médula ósea (TMO) y que presentan riesgo incrementado de neutropenia severa prolongada.

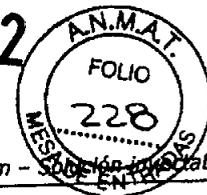
Movillización de hemocitoblastos en sangre periférica: NEUTRAMEGA® está indicado también para la movillización autógena de células progenitoras hacia la sangre periférica (PBPC) o después de la quimioterapia melosupresora, así como la movillización alógena de PBPC hacia la sangre periférica (en donantes sanos).

Neutropenia crónica severa: La administración prolongada de NEUTRAMEGA® está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia de infecciones y su duración en pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia grave (congénita, cíclica o idopática), recuento de neutrófilos menor o igual a $0,5 \times 10^9$ /litro y antecedentes de infecciones graves o recurrentes.

Infección por VIH: NEUTRAMEGA® está indicado para el tratamiento de las neutropenias persistentes (recuento de neutrófilos inferior o igual a 1×10^9 /litro), en los pacientes infectados



1722



Filgrastim - Solución Inyectable

por el VIH en un estadio avanzado, a fin de reducir el riesgo de infección bacteriana cuando las otras opciones destinadas a reducir la neutropenia son inadecuadas.

Posología y forma de administración

Después de quimioterapia citotóxica

La dosis recomendada de NEUTRAMEGA® es de 0,5 MUI (5 µg)/kg/día.

La primera inyección de NEUTRAMEGA® no debe ser administrada en un lapso menor de 24 horas después de finalizar la quimioterapia citotóxica. NEUTRAMEGA® debe administrarse diariamente por vía subcutánea o en infusión intravenosa de 30 minutos. La solución de NEUTRAMEGA® debe ser diluida en una solución de glucosa al 5%. En la mayoría de los casos se prefiere la vía subcutánea. La elección de la vía de administración debe realizarse en forma individual.

La administración diaria de NEUTRAMEGA® debe continuarse hasta que el punto mínimo teórico del número de neutrófilos sea superado y que esa cifra vuelva a su valor normal. Después de la quimioterapia establecida para los tumores sólidos, los linfomas y las leucemias linfoideas, la duración requerida del tratamiento con NEUTRAMEGA® puede llegar hasta los 14 días. Después del tratamiento de inducción y de consolidación para una leucemia mielógena aguda, la duración del tratamiento puede ser significativamente más prolongada (hasta 38 días), según el tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia citotóxica utilizados.

En los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica, generalmente se observa un aumento transitorio del número de neutrófilos, 1 o 2 días después del comienzo del tratamiento con NEUTRAMEGA®. No obstante, para obtener una respuesta duradera, es necesario continuar el tratamiento hasta que la fecha pronosticada del punto mínimo teórico sea superada y que el número de neutrófilos se haya normalizado. No se recomienda interrumpir prematuramente el tratamiento antes de esta fecha prevista.

Después de quimioterapia mieloablativa seguida de transplante de médula ósea

La dosis inicial recomendada es de 1 MUI (10 µg)/kg/día en infusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas, o en infusión subcutánea continua de 1 MUI (10 µg)/kg/día durante 24 horas. NEUTRAMEGA® debe ser diluido en 20 ml de solución glucosada al 5%.

La primera dosis de NEUTRAMEGA® debe administrarse no antes de haber transcurrido 24 horas desde la quimioterapia citotóxica, pero dentro de las 24 horas siguientes a la infusión de médula ósea.

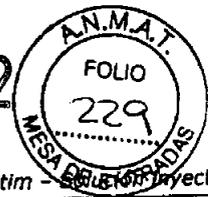
Una vez superado el punto mínimo teórico en el recuento de neutrófilos, la dosis diaria de NEUTRAMEGA® debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente manera:

Recuento de neutrófilos	Ajuste de la dosis de NEUTRAMEGA®
>1x10 ⁹ /litro durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MUI/kg/día
Si el recuento absoluto de neutrófilos sigue siendo mayor a 1x10 ⁹ /litro durante otros 3 días consecutivos.	Suspender el tratamiento con NEUTRAMEGA®

Durante este período si el recuento de neutrófilos vuelve a descender por debajo de 1x10⁹/litro, la dosis de NEUTRAMEGA® deberá ser aumentada según el esquema terapéutico descrito.



1722



Filgrastim - Inyección Inyectable

Movillización de células progenitoras en sangre periférica (PBPC) en los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora seguida de autotransplante de estas mismas células

La dosis recomendada de NEUTRAMEGA® para la movillización de PBPC en monoterapia es de 1 MUI (10 µg)/kg/día en infusión subcutánea continua de 24 horas o en una inyección subcutánea diaria durante 5 a 7 días consecutivos. Para su administración en infusión, NEUTRAMEGA® debe diluirse en 20 ml de solución glucosada al 5 %. A menudo son suficientes una o dos leucaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias pueden ser necesarias leucaféresis suplementarias. La dosis de NEUTRAMEGA® debe ser mantenida hasta la última leucaféresis.

Después de la quimioterapia mielosupresora, la dosis de NEUTRAMEGA® recomendada es de 0,5 MUI (5 µg)/kg/día en inyecciones subcutáneas diarias. La primera inyección debe ser efectuada al día siguiente de la finalización de la quimioterapia. La administración diaria de NEUTRAMEGA® debe proseguirse hasta que se haya superado el momento previsto de máxima neutropenia y el recuento de neutrófilos haya alcanzado valores normales. La leucaféresis debe realizarse durante el período en que el recuento de neutrófilos está comprendido entre $0,5 \times 10^9$ /litro y $5,0 \times 10^9$ /litro. Para los pacientes que no han recibido quimioterapia intensiva, suele ser suficiente con una leucaféresis. En los demás casos, se recomienda realizar leucaféresis adicionales.

Movillización de PBPC en los donantes sanos en vista de un transplante alogénico de células progenitoras

La dosis recomendada de NEUTRAMEGA® para la movillización de PBPC en los donantes sanos es de 1 MUI (10 µg)/kg/día por vía subcutánea durante 4 a 5 días. Las leucaféresis deben comenzar el día 5 hasta el día 6 si es necesario, con el fin de recolectar una cantidad de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal del receptor.

Neutropenia crónica severa

Neutropenia congénita: La dosis inicial recomendada es de 1,2 MUI/Kg/día (12 µg/Kg/día), administrada en dosis única o en dosis fraccionadas.

Neutropenia idiopática o cíclica: La dosis inicial recomendada es de 0,5 MUI/Kg/día (5 µg/Kg/día), administrada en dosis única o en dosis fraccionadas.

Ajustes de la dosis: NEUTRAMEGA® debe ser administrado todos los días mediante inyección subcutánea para aumentar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9$ /litro. Una vez conseguida la respuesta, se establecerá la dosis mínima eficaz para mantener este nivel. Para mantener un recuento de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria a largo plazo. Al cabo de una o dos semanas de tratamiento, la dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad, dependiendo de la respuesta del paciente. Posteriormente, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de una o dos semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9$ /litro y 10×10^9 /litro. En los pacientes con infecciones severas puede encararse un protocolo de aumento de dosis más rápido. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 2,4 MUI/Kg/día (24 µg/Kg/día).

Pacientes infectados con VIH

Corrección de la neutropenia: La dosis inicial recomendada de NEUTRAMEGA® es de 0,1 MUI (1 µg)/Kg/día administrada diariamente por vía subcutánea puede ser aumentada en forma escalonada hasta 0,4 MUI (4 µg)/kg/día hasta obtener y mantener una cifra normal y estable de neutrófilos (mayor de 2×10^9 /litro).

Farm. Baltar Serrano
Director Técnico
Gembiotec S.A.
M.N. 14508 - M.P. 18007



1722



Filgrastim - Solución inyectable

Mantenimiento de un recuento normal de neutrófilos: Una vez obtenida la corrección de la neutropenia, debe establecerse la dosis mínima efectiva para mantener el recuento de neutrófilos.

Ajuste de dosis: Se recomienda ajustar la dosis inicial administrando día por medio una inyección subcutánea de 30 MUI (300 µg)/día. Según la respuesta del paciente, se adecuará la posología con el fin de conservar el recuento promedio de neutrófilos en un valor superior a 2×10^9 /litro. Puede requerirse una administración prolongada para mantener la tasa de neutrófilos mayor de 2×10^9 /litro.

Consideraciones especiales

La terapia con NEUTRAMEGA® sólo debe ser indicada en colaboración con un Centro Oncológico especializado en hematología y en el tratamiento con G-CSF. Los procedimientos de movilización y leucaféresis deben ser practicados en colaboración con un Centro oncológico-hematológico con aceptable experiencia en este campo y donde se pueda llevar a cabo un monitoreo correcto de las células progenitoras hematopoyéticas.

Dado que no se ha realizado ningún estudio específico, no se pueden efectuar recomendaciones posológicas especiales para pacientes ancianos.

Las dosis recomendadas para los niños son idénticas a las de los adultos después de quimioterapia citotóxica mielosupresora.

Instrucciones de dilución

En caso necesario, NEUTRAMEGA® puede diluirse en solución glucosada al 5 %. Una vez diluido, puede absorberse al vidrio y materiales plásticos; ahora bien, cuando la dilución se realiza correctamente, NEUTRAMEGA® es compatible con el vidrio y diversos plásticos, como el PVC, la poliolefina y el polipropileno.

Si se diluye NEUTRAMEGA® en concentraciones inferiores a 1,5 MUI (15 µg)/ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH, F. Eur.) hasta una concentración final de 2 mg/ml.

Ejemplo: Si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de NEUTRAMEGA® inferior a 30 MUI (300 µg) deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana al 20 %.

No se recomienda en ningún caso su dilución hasta concentraciones inferiores a 0,2 MUI (2 µg)/ml.

NEUTRAMEGA® no contiene conservantes. Dado el riesgo de posible contaminación microbiana, las jeringas prellenadas de NEUTRAMEGA® son de un solo uso. Toda solución no utilizada debe ser desechada después de la extracción de la dosis.

Contraindicaciones

NEUTRAMEGA® no debe administrarse en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al filgrastim o a cualquiera de sus excipientes.

NEUTRAMEGA® no debe administrarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los límites establecidos.

NEUTRAMEGA® está también contraindicado en los pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann) con anomalías citogenéticas.

Advertencias y precauciones especiales de empleo



1722



Filgrastim - Solución Inyectable

Crecimiento neoplásico

El filgrastim puede estimular el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares in vitro en algunas células no mieloides.

NEUTRAMEGA® no está indicado en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica. Es preciso diferenciar con exactitud una transformación blástica de leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda (LMA).

Es conveniente efectuar un control de la densidad ósea en los pacientes con osteoporosis y cuyo tratamiento tenga una duración prevista superior a 6 meses.

Estudios realizados con filgrastim en pacientes con insuficiencia renal o hepática severas demuestran que los perfiles farmacocinético y farmacodinámico son similares a los observados en los sujetos normales, por lo que el ajuste de dosis no es necesario en estas condiciones.

La aparición de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea asociados con signos radiológicos de infiltración pulmonar con deterioro de la función pulmonar pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo. En este caso NEUTRAMEGA® debe ser suspendido y se iniciará de inmediato un tratamiento adecuado.

Pacientes tratados con quimioterapia citotóxica

Leucocitosis: Se han observado recuentos leucocitarios de 100×10^9 /litro o superiores en menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim en dosis superiores a $0,3 \text{ MUI/Kg/día}$ (3 µg/Kg/día). No se ha notificado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera un nivel de 50×10^9 /litro (mínimo teórico) se debe suspender inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante el período de administración de filgrastim para la movilización de PBPC, debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos supera 70×10^9 /litro.

Riesgos asociados con la quimioterapia intensiva: Se debe tener especial cautela con los pacientes tratados con quimioterapia de altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad, incluidos efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de los distintos agentes quimioterápicos utilizados).

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia citotóxica. Debido a la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (p. ej., dosis completas de acuerdo con el protocolo prescrito), el paciente puede estar expuesto a un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por ello, es recomendable realizar controles periódicos del recuento plaquetario y del valor hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida para producir trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPC movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y la duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

Otras precauciones especiales: No se han estudiado los efectos del filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. El filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos y ejerce su efecto mediante el aumento del recuento de neutrófilos. Por ello, en los pacientes con disminución de las células precursoras, la respuesta de los neutrófilos puede estar disminuida (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia extensiva o aquellos con infiltración tumoral de la médula ósea). No se han determinado los efectos de filgrastim en la enfermedad del injerto contra el huésped.



172



Filgrastim - Solución inyectable

Existen casos conocidos de intolerancia hereditaria a la fructosa. NEUTRAMEGA® contiene sorbitol como excipiente en concentración de 50 mg/ml. Es improbable que la cantidad de sorbitol administrado durante un tratamiento con NEUTRAMEGA® solo pueda ser tóxica en aquellos individuos con intolerancia hereditaria a la fructosa. No obstante, se recomienda actuar con precaución en estos casos.

Precauciones especiales para los pacientes sometidos a movilización de PBPC

Exposición previa a agentes citotóxicos: Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy extensiva, seguida de la administración de filgrastim para la movilización de las PBPC, pueden no manifestar una movilización suficiente de las mencionadas células sanguíneas como para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ /células CD34⁺/Kg) o una aceleración de la recuperación plaquetaria del mismo grado. Algunos agentes citotóxicos muestran una especial toxicidad sobre el reservorio progenitor hematopoyético y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes como el melfalano, la carmustina (BCNU) y el carboplatino, cuando se administran durante períodos prolongados previos al intento de movilización de las células progenitoras, pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalano, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser eficaz en la movilización de las células progenitoras. Cuando se contemple la posibilidad de realizar un trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del período de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, debe prestarse especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según los criterios citados anteriormente, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo de células progenitoras.

Estimación del rendimiento: Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la metodología utilizada en cada caso y, por lo tanto, deben interpretarse con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua. La recomendación de un rendimiento mínimo $\geq 2,0 \times 10^6$ /células CD34⁺/Kg se basa en las experiencias publicadas que tuvieron como resultado una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores a este mínimo parecen correlacionarse con una recuperación más rápida y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales para los donantes sanos en vista de una movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células progenitoras, prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

No se han realizado evaluaciones de la seguridad y la eficacia de filgrastim en donantes sanos menores de 16 años de edad ni en los mayores de 60 años.

No se aconseja la administración de NEUTRAMEGA® en la mujer durante el embarazo y la lactancia.



1722



Filgrastim - Solución inyectable

Después de la administración de filgrastim y de los procedimientos de leucaféresis, se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9$ /litro) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se notificaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9$ /litro que se atribuyeron al procedimiento de leucaféresis. En caso de ser necesaria más de una leucaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucaféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9$ /litro; ésta no debe realizarse si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9$ /litro.

No deben realizarse leucaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con alteraciones conocidas de la hemostasia.

Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse su posología si el recuento de leucocitos alcanza niveles $> 70 \times 10^9$ /litro.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de las PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. Aún así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que cada donación sea registrada y controlada en forma sistemática por los centros de leucaféresis con el fin de asegurar el seguimiento de la tolerancia a largo plazo.

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos, de aumento del tamaño del bazo y casos muy raros de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes después de la administración de G-CSF. Por lo tanto, debe realizarse una vigilancia estrecha del tamaño del bazo (p. ej., mediante exploración clínica o ecografía). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Precauciones especiales en los receptores de PBPC alogénicas obtenidas después de la movilización con filgrastim

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

Hemograma: El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100 \times 10^9$ /litro, debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o de reducir su dosis.

Existen también otros cambios del hemograma, como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides, que obligan a vigilar cuidadosamente los recuentos celulares.

Transformación en leucemia o en síndrome mielodisplásico: Conviene poner especial cuidado en el diagnóstico de neutropenia crónica grave para diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la aplasia medular, la mielodisplasia y la leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.

Se ha observado una baja frecuencia (aproximadamente el 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o de leucemia en los pacientes con neutropenia congénita severa (síndrome de Kostmann) que recibieron tratamiento con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento con filgrastim es incierta. Si los pacientes con síndrome de Kostmann desarrollan anomalías citogenéticas, se debe sopesar cuidadosamente la



1722



Filgrastim - Solución inyectable

relación riesgo/beneficio de continuar con el tratamiento con filgrastim; éste se debe interrumpir si se desarrolla un SDM o una leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento a largo plazo de los pacientes con neutropenia congénita los predispone a sufrir anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuarles exámenes morfológicos y citogenéticos de la médula ósea en intervalos regulares (aproximadamente una vez al año).

Otras precauciones especiales: Se deben excluir las causas de neutropenia transitoria, como las infecciones víricas.

El aumento del tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presenta al comienzo del tratamiento con filgrastim y tiende a estabilizarse. La reducción de la dosis permitió una disminución o una detención de la evolución de la esplenomegalia y sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Debe evaluarse de forma periódica el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico, basta con realizar una palpación abdominal.

Se observó hematuria/proteinuria en algunos pacientes, por lo que es necesario efectuar análisis periódicos para vigilar esta complicación.

La seguridad y la eficacia del filgrastim no están establecidas en los recién nacidos ni en los pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en los pacientes infectados por el VIH

Hemograma: El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, en especial durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden muy rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2 o 3 primeros días de tratamiento con filgrastim. A partir de entonces, se recomienda medir el RAN al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y, posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MUI/día (300 µg/día) de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo, por lo que se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de cualquier dosis prevista de filgrastim.

Riesgos vinculados con el incremento de las dosis de medicamentos mielosupresores: El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia ni la anemia causadas por los tratamientos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar los recuentos sanguíneos de forma periódica.

Mielodepresión debida a infecciones oportunistas y a infecciones malignas: La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas, como el complejo *Mycobacterium avium*, o a enfermedades malignas como los linfomas. En los pacientes con enfermedades malignas o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichos trastornos, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No están bien establecidos los efectos del filgrastim sobre la neutropenia causada por infecciones o tumores con infiltración de la médula ósea.

Precauciones especiales para los pacientes con anemia falciforme

Se ha comunicado en la literatura que un número elevado de leucocitos constituye un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia falciforme. Por consiguiente,



1722



Filgrastim - Solución Inyectable

NEUTRAMEGA® debe ser administrado con precaución en los pacientes con anemia falciforme y esta situación exige un control estricto de los parámetros clínicos y biológicos. Es preciso prestar atención a la posible asociación entre la administración de filgrastim y la aparición de una esplenomegalia o de un accidente venooclusivo.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

No se han establecido definitivamente la seguridad y la eficacia del filgrastim cuando éste se administra el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides en fase de replicación rápida a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se han investigado en ensayos clínicos las posibles Interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto del filgrastim. Aunque esta Interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencias de que la misma produzca efectos adversos.

Embarazo y Lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas. En la literatura médica hay publicaciones en las que se demuestra que filgrastim atraviesa la barrera placentaria en las mujeres embarazadas. En los ensayos realizados en ratas y conejos, no se encontraron evidencias de que filgrastim sea teratogénico. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos, pero ningún tipo de malformación.

Por lo tanto, en el embarazo es preciso valorar el posible riesgo que implica para el feto el empleo del filgrastim frente a los beneficios terapéuticos esperados.

Se desconoce si el filgrastim se excreta en leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante el período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

El efecto adverso registrado en los ensayos clínicos con mayor frecuencia atribuible a filgrastim administrado en las dosis recomendadas fue el dolor osteomuscular que suele ser leve a moderado o severo. Por lo general, estos dolores osteomusculares se controlan con la administración de analgésicos. Menos frecuentes son las alteraciones urinarias, especialmente disuria leve o moderada.

Durante la administración de filgrastim en las dosis recomendadas se registraron modificaciones biológicas leves o moderadas, dosis-dependientes y reversibles con la suspensión del tratamiento que incluyeron elevación de las cifras de LDH, de las fosfatasas alcalinas y de las γ -GT.

En forma esporádica se han registrado también alteraciones vasculares (por ej. Enfermedad venooclusiva y modificaciones del volumen hídrico) en pacientes sometidos a autotransplante de médula ósea después de dosis altas de quimioterapia. No se ha podido establecer una relación de causalidad entre la aparición de estas alteraciones y filgrastim.



1722



Filgrastim - Solución Inyectable

En pacientes tratados con filgrastim se han informado casos muy raros de vasculitis cutánea.

Raramente se ha comunicado la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). No obstante, un porcentaje significativo de los pacientes sufrían leucemia, patología conocida por su asociación con este síndrome.

Se han registrado algunos casos de accesos de poliartritis reumatoidea, asociados a veces con insuficiencia respiratoria o con un síndrome de distrés respiratorio agudo que puede ser fatal.

En casos aislados se han descrito síntomas semejantes a las reacciones alérgicas. Aproximadamente la mitad de ellos fueron simultáneos a la dosis inicial; no obstante, eran más frecuentes después de la administración por vía i.v. En determinados casos, la readministración del producto condujo a la reaparición de los síntomas.

Movilización de PBPC en los donantes sanos

Las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron dolores óseos transitorios leves a moderados. Hiperleucocitosis (leucocitos mayor de 50×10^9 /litro) fue observada en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (recuento plaquetario menor de 100×10^9 /litro) en 35 % de los donantes consecutivos a la administración de filgrastim y a las leucaféresis.

Una elevación transitoria menor de las fosfatasas alcalinas, LDH, SGOT y el ácido úrico se ha descrito en los donantes sanos que reciben filgrastim, sin consecuencia clínica.

Muy raramente se han informado casos de exacerbación de la poliartritis reumatoidea y síntomas de reacciones de tipo alérgico.

Cefaleas, que pueden ser atribuidas a filgrastim, fueron comunicadas durante los estudios realizados en donantes de PBPC.

Casos aislados de rotura esplénica se han registrado en los donantes sanos que reciben G-CSFs.

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

La frecuencia de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con filgrastim en los pacientes con NCS tiende a disminuir con el tiempo.

Los efectos adversos clínicos más frecuentes atribuibles a filgrastim son el dolor óseo y el dolor osteomuscular generalizado.

Otras reacciones descritas son la esplenomegalia, que puede ser progresiva en un reducido número de casos y la trombocitopenia.

Se ha observado cefalea y diarrea al comienzo del tratamiento con filgrastim, con una incidencia generalmente inferior al 10%. Con una incidencia similar y sólo después de la administración prolongada, se ha registrado anemia y epistaxis.

Asimismo, se han descrito aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos de ácido úrico, LDH y fosfatasa alcalina. También se han observado descensos pasajeros y moderados de la glucemia posprandial.

Otras reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento de filgrastim y presentes en menos de 2 % de los pacientes con NCS son las siguientes: reacción en el lugar de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y exantema.

Se han descrito casos de vasculitis cutánea después del empleo prolongado de filgrastim en el 2 % de los pacientes con NCS, así como algunos casos aislados de proteinuria y hematuria.

Pacientes infectados con VIH



1722



Filgrastim - Solución Inyectable

Durante los ensayos clínicos los únicos efectos adversos potencialmente imputables a la administración de filgrastim fueron dolores osteoarticulares, con predominio de los dolores óseos leves a moderados y de las mialgias. La incidencia de estos efectos fue similar a la de los pacientes con cáncer.

En menos del 3 % de los pacientes se atribuyó a filgrastim la aparición de esplenomegalia. En todos los casos comunicados ésta era leve o moderada al examen clínico y de evolución favorable. Ningún paciente presentó hiperesplenomegalia o tuvo que ser sometido a una esplenectomía.

Se observa frecuentemente esplenomegalia en los pacientes infectados por VIH, por lo tanto, la relación con el tratamiento con filgrastim no está claramente establecida.

Sobredosis

Se desconocen los efectos de una Intoxicación por NEUTRAMEGA®. La interrupción del tratamiento se acompaña habitualmente de una disminución del 50 % del número de neutrófilos circulantes en 1 a 2 días y de una normalización al cabo de 1 a 7 días.

Ante una eventual sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

En Argentina: **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Factores estimulantes de colonias, código ATC: L03AA02

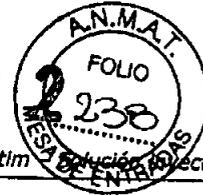
El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y la liberación de neutrófilos funcionales de la médula ósea. NEUTRAMEGA® contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), que aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica en un plazo de 24 horas, con un incremento de escasa magnitud en las cifras de monocitos. En algunos pacientes con neutropenia crónica severa (NCS), filgrastim también puede inducir un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con respecto de los valores iniciales; algunos de estos pacientes pueden presentar eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento del recuento de neutrófilos depende de la dosis cuando se aplica conforme a la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta al filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1 a 2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, la gravedad y la duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y las hospitalizaciones después del tratamiento de inducción con quimioterapia para la leucemia mieloide aguda o la terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre e infecciones documentadas no se redujo en ninguna de las dos situaciones citadas. La duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea tampoco disminuyó.

La administración de filgrastim, solo o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. Estas PBPC autólogas se pueden recolectar y transfundir después de altas dosis de terapia citotóxica, bien junto con trasplante de médula ósea o en lugar de éste. La transfusión de las PBPC acelera la recuperación hematopoyética, con



172



Filgrastim Solución Inyectable

lo que reduce el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Utilización del filgrastim para la movilización de PBPC en donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC: En donantes sanos, la administración por vía subcutánea de 1 MUI/Kg/día (10 µg/Kg/día) durante 5 a 6 días consecutivos permite obtener $\geq 4 \times 10^6$ células CD34⁺ por kilogramo de peso del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucaféresis.

El uso de filgrastim en pacientes, tanto niños como adultos, con NCS (neutropenia congénita severa, cíclica e idopática) induce un aumento mantenido del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en sangre periférica y una reducción del número de infecciones y procesos relacionados.

La administración de filgrastim a pacientes con infección por VIH mantiene el recuento de neutrófilos en los niveles normales, lo que permite la administración programada del tratamiento antiviral y/u otras terapias mielosupresoras. No hay evidencia de que los pacientes con infección por VIH tratados con filgrastim presenten un aumento de la replicación del VIH.

Como para otros factores de crecimiento hematopoyéticos, el G-CSF ha mostrado *in Vitro* propiedades estimulantes de las células endoteliales humanas.

Propiedades farmacocinéticas

Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, tanto si se administra por vía intravenosa como subcutánea. Las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10 ng/ml durante 8 a 16 horas después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 ml/kg.

El clearance del filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, después de la administración tanto por vía subcutánea como intravenosa. La vida media sérica de eliminación del filgrastim es de unas 3,5 horas, con un clearance aproximado de 0,6 ml/min/kg.

Después de la infusión continua de filgrastim durante períodos de hasta 28 días en pacientes previamente sometidos a autotransplante de médula ósea, no se observaron datos de acumulación farmacológica y las vidas medias de eliminación se mantuvieron en niveles similares.

DATOS FARMACEUTICOS

Incompatibilidades

NEUTRAMEGA® no debe diluirse en soluciones salinas.

Período de validez

24 meses a 2-8 °C

Precauciones especiales de conservación

Este medicamento sólo puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase. Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C) en el embalaje original. Si temporalmente no se dispone de refrigeración, NEUTRAMEGA® puede dejarse a temperatura ambiente (que no supere los 25°C) durante un único período de hasta 24 horas y utilizarse inmediatamente. Todo



1722



Filgrastim - Solución inyectable

el NEUTRAMEGA® que haya permanecido a temperatura ambiente durante más de 24 horas debe desecharse.

Estabilidad y conservación

NEUTRAMEGA® solución inyectable en jeringas prellenadas debe conservarse refrigerado, entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar.

Presentación

Jeringa de vidrio tipo I, de 1,5 ml de capacidad que contiene 1 ml de solución. NEUTRAMEGA® se presenta en un envase con 1, 3, 5 o 10 jeringas de acuerdo a la presentación.

Las jeringas prellenadas son de un solo uso.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Utilícese sólo por indicación y bajo la supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud De La Nación

Certificado N°:

Lote:

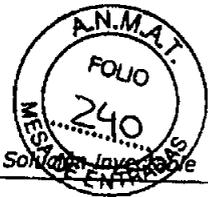
Vencimiento:

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

Última revisión autorizada: Mayo 2010



1722



Filgrastim - Solución Inyectable

2 . PROYECTO DE ROTULO JERINGA PRELLENADA**NEUTRAMEGA® - FILGRASTIM
30 MUI****SOLUCION INYECTABLE. S.C./PERFUSIÓN I.V.****INDUSTRIA ARGENTINA****VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA****ENVASES CONTENIENDO:**

1 jeringa prellenada conteniendo 30 MUI de Filgrastim (*En el caso de la presentación x 3, 5 o 10: 3, 5 o 10 jeringas prellenadas conteniendo 30 MUI de Filgrastim*)

FORMULA

Filgrastim	30 MUI
Excipientes	
Acetato de sodio	0.125 mg
Ácido acético	0.500 mg
Sorbitol	50.0 mg
Polisorbato 80	0.040 mg
Agua para inyectables c.s.p	1.0 ml

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (entre 2 y 8°C).

Nº DE LOTE:**FECHA DE VENCIMIENTO:****ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACIÓN Y AMBIENTE
CERTIFICADO Nº****MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.****ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.
No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su
vencimiento.**

GEMABIOTECH S.A.

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

Director Técnico: Baltar Serrano, Farmacéutico

Elaboración: MR PHARMA S.A. - Estados Unidos 5101, Malvinas Argentinas, CP B1667JHM, Pcia. de Buenos Aires



1722



Filgrastim - Solución Inyectable

Información para el paciente:

Período de validez

2 años entre 2-8 °C (refrigerado en heladera)

Precauciones especiales de conservación

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C) en el embalaje original. Si temporalmente no se dispone de refrigeración, NEUTRAMEGA® puede dejarse a temperatura ambiente (que no supere los 25°C) durante un único periodo de hasta 24 horas y utilizarse inmediatamente. Todo el NEUTRAMEGA® que haya permanecido a temperatura ambiente durante más de 24 horas debe desecharse.

3 . PROYECTO DE ETIQUETA

ETIQUETA AUTOADHESIVA TRANSPARENTE

DOSIS 30 MUI

Lote : Elab. : Vto./Exp.:	NEUTRAMEGA® FILGRASTIM 30 MUI Solución Inyectable 2°C-8°C Elab. en Argentina, Reg. N°:	
---------------------------------	---	---