



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **2193**

BUENOS AIRES, 05 MAY 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014932-09-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FILGEN / FILGRASTIM (r-Met-Hu-G-CSF) 300 µg - 480µg (equivalentes a 30 MUI y 48 MUI), Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado Nº 49.074.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 209 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

21931

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FILGEN / FILGRASTIM (r-Met-Hu-G-CSF) 300 µg - 480µg (equivalentes a 30 MUI y 48 MUI), aprobada por Certificado N° 49.074 y Disposición N° 5317/00, propiedad de la firma BIOPROFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 131 a 134, 157 a 160 y 183 a 186, para los rótulos y de fojas 135 a 156, 161 a 182 y 187 a 208, para los prospectos.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5317/00 los rótulos autorizados por las fojas 131 a 134 y los prospectos autorizados por las fojas 135 a 156, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 2193

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.074 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014932-09-3

DISPOSICION N°

js

2193


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2193** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.074 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOPROFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FILGEN / FILGRASTIM (r-Met-Hu-G-CSF) 300 µg - 480µg (equivalentes a 30 MUI y 48 MUI), Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5317/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006334-99-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos	Anexo de Disposición N° 5317/00.-	Rótulos de fs. 131 a 134, 157 a 160 y 183 a 186, corresponde desglosar de fs. 131 a 134. Prospectos de fs. 135 a 156, 161 a 182 y 187 a 208, corresponde desglosar de fs. 135 a 156.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOPROFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.074 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010

05 MAY 2010

Expediente N° 1-0047-0000-014932-09-3

DISPOSICIÓN N°

js

2 1 9 3 1


DR. CARLOS CHIAVE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2193

PROYECTO DE RÓTULO

FILGEN®
FILGRASTIM(r-Met-Hu-G-CSF) 300 µg (equivalentes a 30 MUI)

Solución inyectable

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

Contenido por unidad de venta: 1 frascos ampolla y/o 1 jeringas prellenada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla y/o jeringa prellenada contiene:

	FILGEN 30 MUI
Filgrastim (r-Hu-Met-G-CSF)	300 µg
Acetato de Sodio	0,8203 mg
Sorbitol	50,0 mg
Polisorbato 80	0,004%
Acido Acético c.s.p.	pH 4
Agua para inyectable c.s.p.	1,0 ml

Lote:

Vencimiento:

Consérvese en heladera, a una temperatura entre 2°C- 8°C. No Congelar

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica

2193



www.bioprofarma.com

Elaborado en Estados Unidos 5105, El Triángulo,
Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires,
Argentina **Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de
Salud.**
Certificado N° 49.074

**Nota: Los envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos ampolla y/o jeringas
prellenadas llevaran el mismo texto.**


BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


"Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"



2105



PROYECTO DE RÓTULO

FILGEN®
FILGRASTIM(r-Met-Hu-G-CSF 480 µg (equivalentes 48 MUI)

Solución inyectable

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

Contenido por unidad de venta: 1 frascos ampolla y/o 1 jeringas prellenada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla y/o jeringa prellenada contiene:

	FILGEN 48 MUI
Filgrastim (r-Hu-Met-G-CSF)	480 µg
Acetato de Sodio	1,31 mg
Sorbitol	80,0 mg
Polisorbato 80	0,004%
Acido Acético c.s.p.	pH 4
Agua para inyectable c.s.p.	1,6 ml

Lote:

Vencimiento:

Consérvese en heladera, a una temperatura entre 2°C– 8°C. No Congelar

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica

2193



Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Elaborado en Estados Unidos 5105, El Triángulo,
Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires,
Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 49.074

**Nota: Los envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos ampolla y/o jeringas
prellenadas llevaran el mismo texto.**


BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica

2103



PROYECTO DE PROSPECTO

FILGEN®

FILGRASTIM(r-Met-Hu-G-CSF) 300 µg y 480 µg (equivalentes a 30 MUI y 48 MUI)

Solución inyectable

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla y/o jeringa prellenada contiene:

	FILGEN 30 MUI	FILGEN 48 MUI
Filgrastim (r-Hu-Met-G-CSF)	300 µg	480 µg
Acetato de Sodio	0,8203 mg	1,31 mg
Sorbitol	50,0 mg	80,0 mg
Polisorbato 80	0,004%	0,004%
Acido Acético c.s.p.	pH 4	pH 4
Agua para inyectable c.s.p.	1,0 ml	1,6 ml

GENERALIDADES

El filgrastim es un factor estimulante de colonias granulocíticas humano (G-CSF), producido por tecnología de ADN recombinante. Es una proteína de 175 aminoácidos. El filgrastim se produce a través de ingeniería genética, por la inserción del gen humano del G-CSF a una bacteria, la *Escherichia coli*. La secuencia de aminoácidos es idéntica a la humana, salvo por la adición de metionina en el extremo amino terminal y por la falta de glucosilación.

El filgrastim regula la producción y liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Cuando se aplica a pacientes sometidos a quimioterapia, reduce significativamente la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia. También, los pacientes requieren un menor número de ingresos hospitalarios, disminuyendo el período de hospitalización.

Pacientes sometidos a recolección de progenitores celulares periféricos (SCP)

FILGEN ® está indicado para la movilización de células progenitoras de la médula ósea hacia sangre periférica, las cuales son recolectadas mediante leucaféresis. Este tipo de movilización produce un mayor número de células progenitoras. Luego de una quimioterapia mieloablativa, el trasplante de un número mayor de células progenitoras produce un rápido *engraftment*, resultando en una disminución de la necesidad de medidas de soporte.

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

FILGEN ® está indicado en forma de administración crónica en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática, para disminuir la incidencia y duración de las secuelas que pueden ocurrir por la neutropenia (fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas, etc.). Es indispensable, antes del inicio de la terapéutica, que se haya efectuado un hemograma con recuento diferencial de leucocitos, y de plaquetas, una evaluación de la morfología de la médula ósea, y el cariotipo. El uso de filgrastim antes de la confirmación de la NCS, puede enmascarar otras situaciones clínicas que puedan causar neutropenia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

El G-CSF endógeno es un factor estimulante de colonias producido por monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Este regula la producción de neutrófilos dentro de la médula ósea, la proliferación de progenitores de neutrófilos, la diferenciación, y la activación de éstos, como ser el aumento de la fagocitosis y el aumento de la expresión de algunas funciones asociadas con antígenos celulares de superficie.

El G-CSF no es especie específico y se ha demostrado que su uso tiene un efecto mínimo *in vivo* e *in vitro* sobre la producción de células hematopoyéticas distintas que la línea de neutrófilos.

"Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

En estudios en fase I, en los cuales se incluyeron 96 pacientes con enfermedades malignas no mieloideas, la administración de filgrastim en dosis que variaron de 1 a 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, resultó en un aumento de neutrófilos circulantes dosis dependiente, aumento que fue observado con la administración por vía intravenosa (IV) y subcutánea (SC) tanto en forma diaria como en infusión continua. Con la suspensión del filgrastim, el recuento de neutrófilos vuelve a los valores basales, en la mayoría de los casos dentro de los 4 días.

En la mayoría de los pacientes que reciben filgrastim, se ha reportado un aumento en el recuento absoluto de monocitos en forma dosis-dependiente, pero el porcentaje de estos en el recuento diferencial permanece dentro del rango normal. Los recuentos absolutos de eosinófilos y basófilos no cambian y están dentro del rango normal luego de la administración de filgrastim. El aumento de linfocitos luego de la aplicación de filgrastim, fue reportado en algunos sujetos, normales o con diagnóstico de cáncer.

El recuento diferencial de glóbulos blancos, obtenido durante ensayos clínicos, demostró una ligera desviación hacia formas más inmaduras, con la aparición de promielocitos y mieloblastos. Además, fueron hallados un aumento en los cuerpos de Dohle y en la granulación, (por ej. granulocitos hipersegmentados). Estos cambios, son transitorios, y no están asociados a secuelas clínicas ni necesariamente, relacionadas con infección.

Farmacocinética

La absorción y aclaramiento de filgrastim sigue una cinética de primer orden. Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, tanto si se administra por vía IV, como SC. La administración SC de 3,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 11,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, resultan en concentraciones de 4 y 49 ng/ml, respectivamente, dentro de 2 a 8 horas. El volumen de distribución es de aproximadamente 150 ml/kg, tanto en sujetos normales o en pacientes con cáncer. La infusión continua IV de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de filgrastim por más de 24 hs resulta en una concentración sérica media de 56 ng/ml.

La vida media de eliminación sérica, es de 3,5 horas, tanto en sujetos normales como en pacientes con cáncer. El aclaramiento de filgrastim es de, aproximadamente, de 0,5 a 0,7 ml/min/kg. La administración de una dosis única, tanto sea por vía parenteral o IV, por un periodo de 14 días, dio como resultado vidas medias comparables. Las vidas medias fueron similares, tanto para la administración IV (231 minutos, luego de una dosis de 34,5 $\mu\text{g}/\text{mkg}$) como para la administración SC (210 minutos, después de una dosis de 3,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$). La infusión IV durante 24 horas de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por un periodo de 11 a 20 días, produjo concentraciones séricas en la fase de meseta, que no evidenciaron acumulación de droga.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresiva.

La dosis recomendada de **FILGEN®** es de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, administrada por vía SC o en forma de infusión IV corta (de 15 a 30 minutos), diluida en una solución de dextrosa al 5 % (D/A 5%), una vez por día. Se debe obtener un hemograma con recuento de plaquetas antes del inicio del tratamiento con **FILGEN®** y por los menos debe ser monitoreado 2 veces por semana, mientras se mantenga la terapéutica. Se puede incrementar la dosis de **FILGEN®** en 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, por cada ciclo de quimioterapia, de acuerdo a la duración y severidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN).

FILGEN® debe ser administrado por lo menos 24 horas luego de la administración de quimioterapia citotóxica y no debe administrarse 24 horas antes del inicio del tratamiento citotóxico. Puede administrarse en forma diaria por más de 2 semanas, hasta que el RAN sea de más de 10.000/ mm^3 , una vez superado el nadir de neutrófilos esperable por la quimioterapia. La duración de la terapéutica depende del potencial mielosupresivo de la quimioterapia empleada. La terapéutica con **FILGEN®** debe ser discontinuada cuando el RAN supere los 10.000/ mm^3 . En estudios de fase III, la dosis eficaz de filgrastim se encuentra en el rango de 4 a 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea

La dosis recomendada de **FILGEN®** luego de un TMO es de 10 µg/kg/día, en forma de infusión IV de 4 a 24 horas o como infusión SC continua de 24 horas. Se puede administrar dentro de las primeras 24 horas de efectuado el procedimiento.

Durante el período de recuperación de los neutrófilos, la dosis de **FILGEN®**, puede ser, ajustada, de la siguiente manera:

RECuento ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS (RAN)	AJUSTE DE DOSIS
Recuento > 1.000/mm ³ por tres días consecutivos	Disminuir a 5 µg /kg/día
Si el recuento > 1.000/mm ³ por tres días consecutivos más	Suspender tratamiento con filgrastim
Si disminuye < 1.000/mm ³	Reiniciar con 5 µg /kg/día

Si el RAN disminuye a menos de 1.000 mm³ en cualquier momento durante la aplicación de la dosis de 5 µg /kg/día, filgrastim puede ser aumentado a 10 µg /kg/día y después seguir los pasos arriba mencionados.

Pacientes sometidos a recolección de progenitores celulares periféricos.

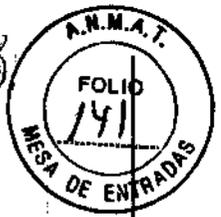
La dosis recomendada de **FILGEN®** para la movilización de progenitores de médula ósea en sangre periférica es de 10 µg/ kg/ día, por vía SC, tanto sea en bolo, como en infusión continua. Se recomienda que **FILGEN®** se aplique por lo menos durante 4 días antes de la primera leucaféresis y continúe hasta la última.

Aunque la duración óptima del tratamiento con filgrastim y el esquema de leucaféresis no está bien establecida, la administración de filgrastim por 6 a 7 días con procedimientos de leucaféresis en los días 5, 6 y 7 fue hallada segura y efectiva. El recuento de neutrófilos debe ser monitoreado luego de 4 días de tratamiento con filgrastim.

Handwritten signature

Handwritten signature

Bioprofarma S.A.
 Marina P. de Hennich
 Farmacéutica y Bioquímica
 Directora Técnica



Pacientes con neutropenia crónica severa FILGEN® puede ser administrado a aquellos pacientes con diagnóstico de neutropenia congénita, cíclica o idiopática, cuando esté definitivamente confirmada. Otras enfermedades asociadas con neutropenia deben ser descartadas.

Neutropenia congénita

La dosis recomendada de inicio es de 6 µg/kg/día, dos veces al día en forma SC.

Neutropenia cíclica o idiopática

La dosis recomendada de inicio es de 5 µg/kg/día en forma SC.

Ajuste de dosis

La administración diaria es necesaria para mantener un beneficio clínico. El recuento de neutrófilos no debe ser utilizado como único parámetro de eficacia.

La dosis debe ser ajustada para cada paciente en forma individual, de acuerdo al curso clínico, como también al RAN. En un estudio fase IV se reportó una dosis media diaria de filgrastim de 6 µg /kg para la neutropenia congénita; 2,1 µg /kg para la neutropenia cíclica y 1,2 µg /kg para la neutropenia idiopática. En circunstancias excepcionales, en pacientes con neutropenia congénita se requirieron dosis de filgrastim ≥ 100 µg /kg/día.

Modo de administración

FILGEN® puede administrarse por inyección SC o por infusión IV, diluido en solución de D/A 5%. Cuando se alcanzan concentraciones entre 5 y 15 µg/ml, éste debe ser protegido de la absorción por materiales plásticos mediante la adición de albúmina humana, para llegar a una concentración final de 2 mg/ml.

Cuando se diluye en D/A 5% o D/A 5% más albúmina, el filgrastim es compatible con frascos de vidrio, PVC, bolsas de poliolefina y jeringas de polipropileno.

No se recomienda, la dilución de filgrastim a una concentración final de 5 µg/ml.

CONTRAINDICACIONES

FILGEN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas derivadas de la *E.coli*, al filgrastim mismo, o cualquier componente de la formulación.

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Hennich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica

ADVERTENCIAS

Reacciones alérgicas

Se ha reportado, en pacientes tratados con filgrastim, reacciones de tipo alérgicas durante el tratamiento inicial o los subsiguientes. La probabilidad de ocurrencia es de 1 en 4.000. Estas, se caracterizan por comprometer tres sistemas del organismo: piel (rash, urticaria, edema facial), respiratorio (disnea, respiración sibilante) y cardiovascular (hipotensión, taquicardia). Algunas de las reacciones ocurren durante la exposición inicial, otras luego de la misma. Estas reacciones tienden a ocurrir durante los 30 minutos luego de la administración y son más frecuentes en pacientes que recibieron filgrastim IV. En la mayoría de los casos, estos síntomas se resuelven rápidamente, luego de la administración de antihistamínicos, esteroides, broncodilatadores y/o epinefrina. Estos síntomas pueden recurrir en más de la mitad de los pacientes que fueron reexpuestos.

Ruptura esplénica

Se han reportado, luego de la administración de filgrastim, episodios de ruptura esplénica, incluso situaciones que han sido fatales. Los pacientes que estén en tratamiento con filgrastim y refieran dolor en el flanco izquierdo u hombro ipsilateral, deberían ser evaluados por esplenomegalia o ruptura esplénica.

Síndrome de *distress* respiratorio del adulto

Se ha reportado el síndrome de *distress* respiratorio del adulto (SDRA) en pacientes en tratamiento con filgrastim. Esto se debería al flujo de neutrófilos hacia los sitios de inflamación pulmonar. Los pacientes que estén recibiendo filgrastim y presenten fiebre, infiltrados pulmonares o *distress* respiratorio deberían ser evaluados para SDRA. Ante la posibilidad que se presente esta patología, debería suspenderse el filgrastim hasta la resolución del SDRA o ser discontinuado. Los pacientes deberían ser apropiadamente tratados para esta condición.

201931



Hemorragia alveolar y hemoptisis

La hemorragia alveolar se manifiesta como infiltrados pulmonares y hemoptisis, que en situaciones requieren hospitalización. Esto se ha reportado, en voluntarios sanos que recibieron filgrastim para la movilización de progenitores de células periféricas. La hemoptisis se puede resolver luego de la discontinuación del filgrastim. El uso de filgrastim en la movilización de células periféricas, en voluntarios sanos, no es una indicación aprobada.

Anemia de células falciformes

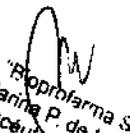
Se ha reportado con el uso de filgrastim, en paciente con diagnóstico de anemia de células falciformes, crisis severas, y en algunos casos han resultado fatales. Solamente los médicos calificados y especializados en el tratamiento de la anemia de células falciformes, podrían prescribir filgrastim luego de una cuidadosa consideración de los potenciales riesgos y beneficios.

Pacientes con neutropenia crónica severa

No se ha establecido la seguridad y eficacia del filgrastim en el tratamiento de la neutropenia debido a desórdenes hematopoyéticos (por ej. mielodisplasia o leucemia mieloidea). Antes de iniciar la terapia, debe estar firmemente diagnosticada la NCS.

Se han comunicado episodios de síndrome mielodisplásico (SMD) y LMA, durante la historia natural de pacientes con neutropenia congénita, sin terapia con citoquinas. Se han observado anormalidades citogenéticas, transformación hacia SMD y LMA, en pacientes en tratamiento con filgrastim por NCS. Basándose en la bibliografía disponible y los estudios de vigilancia en fase IV, el riesgo de desarrollar SMD y LMA pareciera estar confinado a un grupo de pacientes con diagnóstico de neutropenia congénita. Se han asociado, anormalidades citogenéticas y SMD, con el eventual desarrollo de leucemia mieloide. Son desconocidos el efecto del filgrastim sobre estas anomalías y los efectos de la administración continua en estos pacientes.


BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


"Bioprofarma S.A.
Marina P. de Herrich
Farmacéutica y Biocientífica
Directora Técnica

Si un paciente con NCS desarrolla anomalías citogenéticas o mielodisplasia, se debe evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de continuar la terapéutica con filgrastim.

PRECAUCIONES

Administración simultánea con quimioterapia y radioterapia

No ha sido establecida la seguridad y eficacia del filgrastim administrado en forma simultánea con quimioterapia citotóxica. Habida cuenta de la potencial sensibilidad de las células mieloides, que se dividen rápidamente, a la quimioterapia citotóxica, no se debe usar **FILGEN®** en las 24 horas que siguen a una quimioterapia, como así tampoco en las 24 horas que la preceden.

La eficacia del tratamiento con filgrastim, no ha sido evaluada en pacientes que reciben quimioterapia que tienen un nadir tardío (por ej. nitrosoureas), o con mitomicina C, o con dosis mielosupresivas de antimetabolitos, como el 5-fluorouracilo.

No ha sido evaluada, la seguridad y eficacia del tratamiento con filgrastim, en pacientes que reciben radioterapia en forma concurrente.

El uso simultáneo de filgrastim con quimioterapia y radioterapia debería ser evitado.

Efectos potenciales sobre células malignas

Filgrastim, es un factor de crecimiento que estimula primariamente a los neutrófilos. De cualquier manera, la posibilidad que el filgrastim pueda actuar como factor de crecimiento de otros tipos tumorales no está excluida. En un estudio aleatorio, que evaluaba los efectos del filgrastim vs. placebo, en pacientes con remisión luego de la inducción en LMA, no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tasa de remisión, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

No ha sido establecida la seguridad del filgrastim en la leucemia mieloide crónica (LMC) y la mielodisplasia.

Cuando se usa filgrastim para la movilización de progenitores de médula ósea hacia sangre periférica, células tumorales pueden ser movilizadas y de esta forma ser recolectadas por la leucaféresis.

El efecto de la reinfusión de células tumorales no está del todo bien estudiado y los datos recolectados hasta el momento, no son concluyentes.

Pacientes que reciben quimioterapia mielosupresiva

Recuento de glóbulos blancos $\geq 100.000/\text{mm}^3$, pueden ser observados aproximadamente en un 2% de los pacientes que reciben filgrastim a una dosis $> 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. No hay reportes de efectos adversos asociados a este nivel de leucocitos. Para evitar las potenciales complicaciones de este nivel de leucocitos, se recomienda un recuento de glóbulos blancos, por lo menos 2 veces por semana, mientras dure la terapéutica.

Suspensión prematura del filgrastim

En pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora, un aumento transitorio en la cifra de neutrófilos puede verse en los 2 primeros días luego del inicio de la terapéutica con filgrastim.

De todos modos, para obtener una respuesta eficaz, el tratamiento con **FILGEN®**, debe continuarse hasta que las cifras de RAN (post nadir) alcancen valores de por lo menos $10.000/\text{mm}^3$. Generalmente no se recomienda, la suspensión prematura del filgrastim, antes de superar el nadir de la quimioterapia.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. No se ha determinado adecuadamente, la incidencia de anticuerpos en pacientes que reciben filgrastim. Mientras que los datos disponibles sugieren que una pequeña proporción de pacientes desarrollan anticuerpos que se unen al filgrastim, la naturaleza y especificidad de estos, no ha sido adecuadamente estudiada. La detección de anticuerpos depende, en forma muy importante, de la sensibilidad y especificidad de los ensayos y se ha comunicado que la incidencia de positividad de anticuerpos en estos, esta influenciada por

2175



varios factores, entre los que se incluyen el tiempo y el manejo de las muestras, las medicaciones concomitantes y la enfermedad de base.

Se han comunicado, en muy pocas situaciones, episodios de citopenias que fueron resultado de respuesta de anticuerpos a factores de crecimiento exógenos. Existe la posibilidad teórica que un anticuerpo contra el filgrastim reaccione en forma cruzada con el G-CSF endógeno, dando como resultado una neutropenia mediada por cuestiones inmunes. Sin embargo, esta situación no se ha reportado en estudios clínicos ni en la experiencia en fase IV. Los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad al filgrastim, pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a otras proteínas derivadas de la *E. coli*.

Vasculitis cutánea

Se ha reportado en pacientes tratados con filgrastim episodios de vasculitis cutánea. En la mayoría de los casos, la severidad fue de moderada a severa. La mayoría de estos reportes, eran de pacientes con NCS que habían recibido terapia con filgrastim por largo tiempo. Muchos pacientes pueden continuar con filgrastim luego de disminuir la dosis.

Interacciones Medicamentosas

Las posibles interacciones medicamentosas entre el filgrastim y otras drogas no están completamente evaluadas. Drogas que potencialmente pueden aumentar la liberación de neutrófilos, por ej. el litio, deben ser usadas con precaución.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea como respuesta a la terapia con factores de crecimiento se ha asociado con cambios en la imagen del hueso. Este punto debería ser considerado cuando se interpretan los resultados de imágenes óseas.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No ha sido estudiado el potencial carcinogénico del filgrastim. Esta droga no produce mutaciones genéticas a nivel bacteriano, en presencia o ausencia de sistemas enzimáticos metabolizadores de drogas. En dosis superiores a 500 µg/kg,

no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas, macho y hembra, o sobre la gestación de estas.

Embarazo

Embarazo: categoría C.

Estudios realizados en conejas preñadas no han demostrado efectos adversos cuando se las sometió a una dosis entre 2 a 10 veces mayores a las utilizadas en los humanos. No hay estudios adecuados en mujeres embarazadas. Sin embargo, se ha descrito el pasaje de filgrastim a través de la barrera transplacentaria, cuando fue administrado a ratas preñadas en la última parte de la gestación. Cuando se administró a mujeres embarazadas (≤ 30 semanas de gestación), hubo un aparente pasaje a través de placenta, cuando éste se aplicó 30 hs. antes del parto. El filgrastim debe ser usado durante el embarazo sólo si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

Fue observado, también en conejas, aumento en los abortos y embrioletalidad cuando fueron tratadas con filgrastim con una dosis de $80 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Cuando se administró la misma dosis a conejas preñadas en el período de organogénesis se observó: aumento en la resorción fetal, sangrado genitourinario, anomalías en el desarrollo y disminución en el peso. No se observaron anomalías externas en fetos cuyas madres recibieron tratamiento con filgrastim a una dosis de $80 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Los estudios reproductivos efectuados en ratas preñadas no evidenciaron efectos letales, teratogénicos o sobre el comportamiento, cuando el G-CSF fue administrado en forma intravenosa durante el período de organogénesis, con dosis superiores a $575 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

En estudios en ratas - segmento III -, los descendientes de madres tratadas con más de $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ exhibieron un retraso en la diferenciación externa (y descenso de los testículos) y un ligero retraso de crecimiento. Los descendientes de madres tratadas con $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ exhibieron una disminución del peso corporal al nacer, y una ligera disminución de la tasa de supervivencia al 4^{to} día.



Lactancia

No se sabe si el filgrastim es excretado por leche materna. Habida cuenta, que muchas drogas son excretadas por leche materna, éste medicamento debe ser aplicado con suma cautela en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

Uso Pediátrico

En un ensayo clínico en fase III, para evaluar la eficacia y seguridad de filgrastim en el tratamiento de la NCS, se incluyeron 120 pacientes con una edad media de 12 años. De estos, 12 fueron infantes (1 mes a 2 años de edad), 47 niños (2 a 12 años) y 9 adolescentes (12 a 16 años de edad). Existe información adicional, que fue obtenida de estudios de fase IV, donde se incluyeron pacientes de largo seguimiento en los estudios clínicos, como información adicional de pacientes que fueron incluidos en estudios de fase IV. Se incluyeron en un análisis 531 pacientes de los cuales 32 fueron infantes, 200 niños y 8 adolescentes.

En dichos estudios, se ha reportado en pacientes pediátricos, con distintos tipos de neutropenia congénita (síndrome de Kostmann, agranulocitosis congénita o síndrome de Schwachman-Diamond) el desarrollo de anomalías citogenéticas y la transformación hacia SMD y LMA mientras recibieron en forma crónica terapia con filgrastim. Se desconoce la relación entre estos eventos y la administración de filgrastim.

Estudios de largo seguimiento - fase IV -, sugieren que el peso y altura no se ven afectados adversamente en los pacientes que recibieron terapia durante más de 5 años con filgrastim. Resultados limitados, en pacientes con un seguimiento de 1,5 años, no sugirieron alteraciones en la maduración sexual o función endócrina.

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de filgrastim en neonatos y pacientes con neutropenia autoinmune de la infancia.

En el campo de la oncología, 12 pacientes con diagnóstico de neuroblastoma recibieron tratamiento con ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina y etopósido durante 6 ciclos, en forma concurrente con filgrastim. Este fue bien tolerado. No hubo reportes de esplenomegalia palpable asociada con filgrastim. Sin embargo, el



evento adverso que más se reportó fue dolor músculo esquelético, que no se diferenció de la experiencia en la población adulta.

Uso Geriátrico

De los 855 pacientes que fueron enrolados en ensayos clínicos en fase III – con esquema de quimioterapia que producían mielosupresión -, y contra placebo, 323 tenían una edad \geq de 65 años y 22 pacientes 75 o más años. No se reportaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia, cuando se compararon contra sujetos más jóvenes.

Otros ensayos clínicos con filgrastim (TMO, movilización de células madres periféricas, NCS) no incluyeron un suficiente número de pacientes de 65 o más años, para determinar si los sujetos mayores responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresiva

En trabajos realizados en más de 350 pacientes que recibieron filgrastim luego de quimioterapia citotóxica no mielosupresiva, la mayoría de las reacciones adversas pudieron ser secundarias a la enfermedad de base o a la quimioterapia. En estudios de fase II o III, el dolor óseo, fue reportado en un 24 % de los pacientes. Este fue de moderado a severo, pudiendo ser controlado en la mayoría de los casos con anti inflamatorios no esteroides. En algunas situaciones se requirió el uso de analgésicos narcóticos. La frecuencia es mayor con dosis elevadas, 20 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en forma IV, siendo menor en pacientes tratados en forma SC, y con dosis menores.

En estudios aleatorios, doble ciego, con filgrastim (dosis = 4 a 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), luego de quimioterapia, en enfermos con cáncer de pulmón de células pequeñas, fueron observados los siguientes efectos adversos, (expresado en porcentajes).

	FILGRASTIM	PLACEBO
EVENTO	N= 384 ciclos. %	N= 257 ciclos. %

Náusea/Vómito	57	64
Dolor óseo	22	11
Alopecia	18	27
Diarrea	14	23
Neutropenia febril	13	35
Mucositis	12	20
Fiebre	12	11
Fatiga	11	16
Anorexia	9	11
Disnea	9	11
Cefalea	7	9
Tos	6	8
Rash cutáneo	6	9
Dolor torácico	5	6
Xerostomía	5	9
Estomatitis	5	10
Constipación	5	10
Dolor (inespecífico)	2	7
Debilidad general	4	7

En este estudio no hubo efectos adversos serios, con compromiso vital y reacciones adversas fatales atribuidas a la terapia con filgrastim. Además, no hubo reportes de síntomas similares a la gripe, pleuritis, pericarditis u otras reacciones sistémicas mayores relacionadas al filgrastim.

Se ha comunicado aumento en los valores de ácido úrico, láctico deshidrogenasa y fosfatasa alcalina, entre un 27% a 58%, siendo éstos de leves a moderados. Fue reportada hipotensión transitoria (<90/60 mmHg), que no requirió tratamiento clínico, en 7 de 176 pacientes (estudios en fase III). Se informaron eventos cardíacos, (infarto de miocardio y arritmias), en 1 de 375 pacientes. No se

evidenciaron interacciones del filgrastim con otras drogas en el curso de estos ensayos clínicos.

No hay evidencia de aparición de anticuerpos que disminuyan la respuesta al filgrastim en pacientes, incluso en aquellos que recibieron filgrastim diario, cerca de dos años.

Pacientes con leucemia mieloide aguda

En estudios aleatorios en fase III, (filgrastim vs. placebo) postquimioterapia, la frecuencia de efectos adversos reportados fue similar en ambos grupos, salvo que, en el grupo de filgrastim fue mayor la frecuencia de petequias con 17% vs. 14%, epistaxis 9% vs. 5%, reacciones transfusionales 10% vs. 5%. No se informaron diferencias significativas en la frecuencia de estos eventos.

Se reportó una similar cantidad de muertes entre ambos grupos de terapia, durante la fase de inducción, 25 en el grupo de filgrastim vs. 27 en la rama placebo. Las causas primarias de muerte fueron infección (9 vs. 18); persistencia de enfermedad (7 vs. 5) y hemorragia (6 vs. 3). De todas las causas de muerte por hemorragia, 5 secundarias a hemorragia cerebral fueron reportadas en el grupo de filgrastim y 1 en la rama placebo. Otros eventos serios hemorrágicos, pero no fatales, fueron: tracto respiratorio (4 vs. 1), piel (4 vs. 4); tracto gastrointestinal (2 vs. 2); tracto urinario (1 vs. 1), ocular (1 vs. 0) y otros sitios no especificados (2 vs. 1). Se comunicó que 19 pacientes (7 %) en el grupo de filgrastim y 5 en la rama placebo (2 %), experimentaron eventos hemorrágicos severos o fatales. De todas maneras, los eventos hemorrágicos fueron reportados con similar frecuencia entre ambos grupos (40 % vs. 38 %). El tiempo de la transfusión de plaquetas y el número de plaquetas transfundidas fue similar entre ambos grupos.

Pacientes sometidos a transplante de médula ósea

En ensayos clínicos, los efectos adversos reportados son similares a los que ocurren en pacientes sometidos a terapia mieloablativa. Los efectos adversos reportados más frecuentemente, tanto en el grupo control como en los tratados con filgrastim, fueron: estomatitis, náuseas y vómitos, los cuales fueron de leve a moderados.

Un estudio aleatorio mostró, filgrastim vs. placebo: náuseas (10% vs. 4%), vómitos (7% vs. 3%), hipertensión (4% vs. 0%), rash (12% vs. 10%), y peritonitis (2% vs. 0%). Ninguno de estos eventos, reportados por el investigador, fueron relacionados con filgrastim. Se comunicó, un episodio de eritema nodoso (moderadamente severo) que a juicio del investigador podría estar relacionado con filgrastim.

De manera general, los efectos adversos que han sido observados en ensayos no aleatorios son similares a los que fueron comunicados en ensayos clínicos aleatorizados, estos ocurren en una minoría de pacientes y fueron generalmente de leves a moderados. En un ensayo clínico (N = 45), se reportaron 3 eventos adversos, que a criterio del investigador estarían relacionados con el filgrastim: 2 fueron insuficiencia renal y el otro síndrome de pérdida capilar. La relación entre los eventos y el filgrastim permanece sin aclarar, ya que estos ocurrieron en pacientes con infecciones clínicamente documentadas (cultivos positivos) y sepsis, quienes también recibieron tratamiento con antibióticos y antifúngicos, los que también eran potencialmente nefrotóxicos.

Pacientes sometidos a recolección de progenitores celulares periféricos

El filgrastim fue bien tolerado, siendo el síntoma músculo esquelético, el evento adverso reportado con mayor frecuencia (44%). La intensidad fue de leve a moderada. Este síntoma, fue predominantemente dolor óseo medular (33%). Se reportó cefalea en un 7%, aumento transitorio en la fosfatasa alcalina en un 21%, a quienes se les determinaron parámetros bioquímicos. Estos cambios fueron de leves a moderados.

Todos los pacientes tuvieron un aumento en el recuento de neutrófilos durante la movilización, consistente con los efectos biológicos del filgrastim. Dos pacientes tuvieron un recuento de glóbulos blancos $> 100.000/\text{mm}^3$. No se reportaron secuelas asociadas con algún grado de leucocitosis.

El 65% de los enfermos presentó anemia de leve a moderada, un 97 %, plaquetopenia, y 5 pacientes tuvieron un recuento plaquetario $< 50.000/\text{mm}^3$, (dichos efectos, también son reportados como secundarios a leucaféresis). De

todas maneras, la posibilidad de que la movilización con filgrastim pueda contribuir a la anemia o trombocitopenia, no ha sido descartada.

Pacientes con neutropenia crónica severa

El dolor óseo, de intensidad leve a moderada, tuvo una frecuencia del 33%, siendo controlado con analgésicos no narcóticos. También, se han reportado dolores músculo esqueléticos generalizados, en pacientes tratados con filgrastim. Se ha comunicado, en un 30% de los pacientes, esplenomegalia palpable. Sin embargo, dolor abdominal o en flanco, se reportó en un 12% de las esplenomegalias palpables, junto con plaquetopenia ($< 50.000 / \text{mm}^3$). Menos del 3% fue sometido a cirugía - esplenectomía -, y la mayoría de estos tenían antecedentes de esplenomegalia. Se informó, en un 6% de los pacientes, la mayoría con antecedentes de trombocitopenia, la aparición de la misma ($< 50.000 / \text{mm}^3$). En la mayoría de los casos, la trombocitopenia fue manejada con disminución o interrupción del filgrastim. En un 5% de los pacientes, los valores de plaquetas se ubicaron entre 50.000 y 100.000 cel/ mm^3 . No se reportaron secuelas hemorrágicas severas en este tipo de pacientes. Se comunicó un 15% de epistaxis, pero esta estuvo relacionada con plaquetopenia en un 2% de los pacientes. Se reportó anemia en un 10% de los pacientes, pero en la mayoría de los sujetos la causa aparente podría ser las frecuentes flebotomías, enfermedad crónica o medicaciones concomitantes. Otros eventos adversos infrecuentes y posiblemente relacionados con filgrastim fueron: reacción en el sitio de inyección, rash, hepatomegalia, artralgias, osteoporosis, vasculitis cutánea, hematuria/proteinuria, alopecia y exacerbación de algunos desórdenes de la piel (psoriasis).

Se observaron en pacientes tratados con filgrastim, anomalías citogenéticas, transformación hacia SMD y LMA. Datos de farmacovigilancia, sugieren que el riesgo de desarrollar SMD y LMA parece estar confinado a pacientes con neutropenia congénita. El riesgo acumulativo de desarrollar leucemia o SMD al final del octavo año de tratamiento con filgrastim en un paciente con neutropenia congénita fue del 16,5% (95% IC = 9,8 %, 23,3%). Esto representa una tasa anual de aproximadamente un 2%. Las anomalías cromosómicas, ocurren, con

mayor frecuencia en el cromosoma 7. No se sabe, si el desarrollo de estas anomalías citogenéticas, SMD y LMA, se relacionan a la administración diaria de filgrastim o a la historia natural de la neutropenia congénita. Se desconoce, si la tasa de conversión en pacientes que no reciben filgrastim, es diferente de aquellos pacientes que sí lo reciben. Se recomienda un monitoreo de rutina. En pacientes con neutropenia congénita, además, se sugieren evaluaciones anuales de médula ósea y citogenética.

Experiencia en fase IV

Estas reacciones se reportaron de manera voluntaria y desde una población de tamaño incierto: Ruptura esplénica, SDRA, hemoptisis y hemorragia alveolar, crisis en anemia falciforme, vasculitis cutánea y síndrome de Sweet.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se deberá evitar el riesgo potencial de una excesiva leucocitosis, en aquellos pacientes que reciben filgrastim como tratamiento adyuvante a la quimioterapia.

Por esto se aconseja, la suspensión del tratamiento cuando el recuento de leucocitos sobrepasa las 10.000 células/mm³. Recuentos por encima de 10.000 células/mm³, no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional.

No ha sido determinada la dosis máxima tolerada de filgrastim. Si bien su eficacia ha sido demostrada a dosis que oscilan entre 4 a 8 µg/kg/día. Sin embargo algunos pacientes han recibido dosis mayores (138 µg/kg/día), sin la aparición de efectos tóxicos, aunque existe un amesetamiento de la curva dosis respuesta por encima de dosis diarias superiores a 10 µg /kg/día.

Se han reportado pacientes que habían recibido filgrastim en ensayos clínicos, quienes tuvieron recuentos mayores a 100.000 células/mm³, pero no hubo reportes de efectos clínicos adversos.

En aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer, que habían sido tratados con filgrastim, con la suspensión de éste se observó una disminución del 50% entre el primero o segundo día, y entre uno a siete días se retornó a los niveles pretratamiento.

21931



Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

PRESENTACIONES

Frasco ampolla y/ó jeringas prellenadas con 30 MUI de **FILGEN®** en 1 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos ampolla y/ó jeringas prellenadas cada uno y envases conteniendo 10 y 20 frascos ampolla y/ó jeringas prellenadas para su uso exclusivo de hospitales.

Frasco ampolla y/ó jeringa prellenada con 48 MUI de **FILGEN®** en 1,6 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos ampolla y/ó jeringas prellenadas cada uno y envases conteniendo de 10 y 20 frascos ampollas y/ó jeringas prellenadas para su uso exclusivo de hospitales.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO.

Consérvese en heladera, a una temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar.

Se deberá evitar agitar la ampolla. Antes de la aplicación, **FILGEN®**, deberá alcanzar temperatura ambiente y podrá permanecer en esa condición durante 24 horas. Cualquier vial que permanezca por más de 24 horas a temperatura ambiente, deberá ser descartado. Se deberá inspeccionar desde el punto de vista visual al preparado, para descartar la presencia de cualquier materia particulada o decoloración antes de la aplicación.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Argomado
BIOPROFARMA S.A.
Andrés V. Argomado
Farmacéutica
M.N. 15.272

Henrich
"Bioprofarma S.A.
Mañana P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"

2193



BIOPROFARMA S.A

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica:

Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Elaborado en Estados Unidos 5105, El Triángulo,
Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires,
Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 49.074

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

"Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica"