



*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° 28001

BUENOS AIRES, 20 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016605-08-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO DOSA 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.



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

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

**DISPOSICIÓN N° 2600**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional 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 transcriptos 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 el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

Por ello;

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

**DISPOSICIÓN N° 2600**

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
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 FILGRASTIM DOSA y nombre/s genérico/s FILGRASTIM, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIO DOSA 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 - Autorízase 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.

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



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

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

**DISPOSICIÓN Nº 2600**

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 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. Inscribese 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 Nº:1-0047-0000-016605-08-5

DISPOSICIÓN Nº:

**2600**

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



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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2600**

Nombre comercial: FILGRASTIM DOSA

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 (1).

Nombre Comercial: FILGRASTIM DOSA 30 MUI.

Clasificación ATC: L03AA02.

Indicación/es autorizada/s: PACIENTES CON CANCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA MIELOSUPRESIVA: DOSA ESTA INDICADO PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE INFECCION, (NEUTROPENIA FEBRIL), EN PACIENTES CON NEOPLASIAS NO MIELOGENAS SOMETIDOS A TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO, CON UNA ELEVADA INCIDENCIA DE NEUTROPENIA SEVERA

*M*  
*A*  
*J*



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

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

2600

ASOCIADA CON FIEBRE, COMO ASI TAMBIEN LA DURACION DE LA NEUTROPENIA . SE DEBE SOLICITAR UN HEMOGRAMA COMPLETO CON RECUENTO DE PLAQUETAS ANTES DE COMENZAR LA QUIMIOTERAPIA Y 2 VECES POR SEMANA DURANTE LA TERAPEUTICA, PARA EVITAR LA LEUCOCITOSIS Y MONITOREAR EL NUMERO DE NEUTROFILOS. SOBRE LA BASE DE ESTUDIOS FASE III, DEBE SER SUSPENDIDO CUANDO LA CIFRA DE LEUCOCITOS ES IGUAL O MAYOR A LOS 10.000 POR MM3 (LUEGO DE SER SUPERADO EL NADIR ESPERADO POR LA QUIMIOTERAPIA ). PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOCITICA AGUDA (LMA) QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION O CONSOLIDACIÓN: ESTA INDICADO PARA DISMINUIR EL TIEMPO DE RECUPERACION DE LOS NEUTROFILOS Y LA DURACION DE LA FIEBRE LUEGO DE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION O CONSOLIDACION EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ADULTOS CON LMA.-PACIENTES QUE SON SOMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA. ESTA INDICADO PARA DISMINUIR LA DURACION DE LA NEUTROPENIA Y LAS SECUELAS CLINICAS QUE PUEDAN DERIVAR DE ESTA ( NEUTROPENIA FEBRIL), EN PACIENTES CON ENFERMEDAD NO MIELOCITICAS, QUE SON SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVAS SEGUIDAS DE TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA (TMO). SE RECOMIENDA QUE POR LO MENOS 3 VECES POR SEMANA LUEGO DE LA INFUSION DE LA MEDULA OSEA SE OBTENGA UN HEMOGRAMA CON RECUENTO DE PLAQUETAS.-PACIENTES SOMETIDAS A RECOLECCION DE

M  
A  
H



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

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

2690

PROGENITORAS DE MEDULA OSEA PERIFERICOS (SCP). ESTA INDICADO PARA LA MOVILIZACION DE CELULAS PROGENITORAS DE LA MEDULA OSEA HACIA SANGRE PERIFERICA, LAS CUALES SON RECOLECTADAS MEDIANTE LEUCAFERESIS. ESTE TIPO DE MOVILIZACION PRODUCE UN MAYOR NUMERO DE CELULAS PROGENITORAS. LUEGO DE UNA QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVA, EL TRANSPLANTE DE UN NUMERO MAYOR DE CELULAS PROGENITORAS PRODUCE UN MAS RAPIDO ENGRATMENT, RESULTANDO EN UNA DISMINUCION DE LA NECESIDAD DE MEDIDAS DE SOPORTE.-PACIENTES CON NEUTROPENIA CRONICA SEVERA (NCS); ESTA INDICADO EN FORMA DE ADMINISTRACION CRONICA EN PACIENTES SINTOMATICOS CON NEUTROPENIA CONGENITA, NEUTROPENIA CICLICA O NEUTROPENIA IDIOPATICA, PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA Y DURACION DE LA SECUELAS QUE PUDEN OCURRIR POR LA NEUTROPENIA (FIEBRE, INFECCIONES, ULCERAS OROFARINGEAS, ETC.). ES INDISPENSABLE ANTES DEL INICIO LA TERAPEUTICA QUE SE HAYA EFECTUADO UN HEMOGRAMA CON RECUESTO DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS Y DE PLAQUETAS, UNA EVALUACION DE LA MORFOLOGIA DE LA MEDULA OSEA Y EL CARIOTIPO. EL USO DE FILGASTRIM ANTES DE LA CONFIRMACION DE LA NEUTROPENIA CRONICA SEVERA ( NCS ) PUEDE ENMASCARAR OTRAS SITUACIONES CLINICAS QUE PUEDEN CAUSAR NEUTROPENIA.

Concentración/es: 30.0 MILL. UI de FILGRASTIM.



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

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

2600

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FILGRASTIM 30.0 MILL. UI.

Excipientes: POLISORBATO 80 0.04 MG, SORBITOL 50.0 MG, ACETATO DE SODIO 0.125 MG, ACIDO ACETICO 0.500 MG, AGUA DESTILADA PARA INYECCION 1.0 ML.

Origen del producto: Biotecnológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: SE PRODUCE A TRAVES DE INGENIERIA GENETICA POR LA INSERCION DEL GEN HUMANO DEL GSF A LA BACTERIA ESCHERICHIA COLI

Vía/s de administración: SC/IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: 1 Y 5 FRASCO AMPOLLA POR 1 ML

Contenido por unidad de venta: 1 Y 5 FRASCO AMPOLLA POR 1 ML

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2 °C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: FILGRASTIM DOSA 48 MUI .

Clasificación ATC: L03AA02 .

Indicación/es autorizada/s: PACIENTES CON CANCER QUE RECIBEN

M  
H  
S





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

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

**2600**

QUIMIOTERAPIA MIELOSUPRESIVA: DOSA ESTA INDICADO PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE INFECCION, (NEUTROPENIA FEBRIL), EN PACIENTES CON NEOPLASIAS NO MIELOGENAS SOMETIDOS A TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO, CON UNA ELEVADA INCIDENCIA DE NEUTROPENIA SEVERA ASOCIADA CON FIEBRE, COMO ASI TAMBIEN LA DURACION DE LA NEUTROPENIA . SE DEBE SOLICITAR UN HEMOGRAMA COMPLETO CON RECUENTO DE PLAQUETAS ANTES DE COMENZAR LA QUIMIOTERAPIA Y 2 VECES POR SEMANA DURANTE LA TERAPEUTICA, PARA EVITAR LA LEUCOCITOSIS Y MONITOREAR EL NUMERO DE NEUTROFILOS. SOBRE LA BASE DE ESTUDIOS FASE III, DEBE SER SUSPENDIDO CUANDO LA CIFRA DE LEUCOCITOS ES IGUAL O MAYOR A LOS 10.000 POR MM3 (LUEGO DE SER SUPERADO EL NADIR ESPERADO POR LA QUIMIOTERAPIA ). PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOCITICA AGUDA (LMA) QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION O CONSOLIDACIÓN: ESTA INDICADO PARA DISMINUIR EL TIEMPO DE RECUPERACION DE LOS NEUTROFILOS Y LA DURACION DE LA FIEBRE LUEGO DE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION O CONSOLIDACION EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ADULTOS CON LMA.-PACIENTES QUE SON SOMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA. ESTA INDICADO PARA DISMINUIR LA DURACION DE LA NEUTROPENIA Y LAS SECUELAS CLINICAS QUE PUEDAN DERIVAR DE ESTA ( NEUTROPENIA FEBRIL), EN PACIENTES CON ENFERMEDAD NO MIELOCITICAS, QUE SON SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA

GA



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

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

**2600**

MIELOABLATIVAS SEGUIDAS DE TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA (TMO). SE RECOMIENDA QUE POR LO MENOS 3 VECES POR SEMANA LUEGO DE LA INFUSION DE LA MEDULA OSEA SE OBTENGA UN HEMOGRAMA CON RECUENTO DE PLAQUETAS.-PACIENTES SOMETIDAS A RECOLECCION DE PROGENITORAS DE MEDULA OSEA PERIFERICOS (SCP). ESTA INDICADO PARA LA MOVILIZACION DE CELULAS PROGENITORAS DE LA MEDULA OSEA HACIA SANGRE PERIFERICA, LAS CUALES SON RECOLECTADAS MEDIANTE LEUCAFERESIS. ESTE TIPO DE MOVILIZACION PRODUCE UN MAYOR NUMERO DE CELULAS PROGENITORAS. LUEGO DE UNA QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVA, EL TRANSPLANTE DE UN NUMERO MAYOR DE CELULAS PROGENITORAS PRODUCE UN MAS RAPIDO ENGRATMENT, RESULTANDO EN UNA DISMINUCION DE LA NECESIDAD DE MEDIDAS DE SOPORTE.-PACIENTES CON NEUTROPENIA CRONICA SEVERA (NCS); ESTA INDICADO EN FORMA DE ADMINISTRACION CRONICA EN PACIENTES SINTOMATICOS CON NEUTROPENIA CONGENITA, NEUTROPENIA CICLICA O NEUTROPENIA IDIOPATICA, PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA Y DURACION DE LA SECUELAS QUE PUDEN OCURRIR POR LA NEUTROPENIA (FIEBRE, INFECCIONES, ULCERAS OROFARINGEAS, ETC.). ES INDISPENSABLE ANTES DEL INICIO LA TERAPEUTICA QUE SE HAYA EFECTUADO UN HEMOGRAMA CON RECUENTO DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS Y DE PLAQUETAS, UNA EVALUACION DE LA MORFOLOGIA DE LA MEDULA OSEA Y EL CARIOTIPO. EL USO DE FILGASTRIM

*Handwritten signature*



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

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

ANTES DE LA CONFIRMACION DE LA NEUTROPENIA CRONICA SEVERA ( NCS )  
PUEDE ENMASCARAR OTRAS SITUACIONES CLINICAS QUE PUEDEN CAUSAR  
NEUTROPENIA.

Concentración/es: 48.0 MILL. UI de FILGRASTIM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FILGRASTIM 48.0 MILL. UI.

Excipientes: POLISORBATO 80 0.064 MG, SORBITOL 80.0 MG, ACETATO DE SODIO  
0.200 MG, AGUA DESTILADA PARA INYECCION 1.6 ML, ACIDO ACETICO 0.800 MG.

Origen del producto: Biotecnológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó  
biotecnológico: SE PRODUCE A TRAVES DE INGENIERIA GENETICA POR LA  
INSERCIÓN DEL GEN HUMANO DEL GSF A LA BACTERIA ESCHERICHIA COLI.

Vía/s de administración: SC/IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON  
DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: 1 Y 5 FRASCO AMPOLLA POR 1.6 ML

Contenido por unidad de venta: 1 Y 5 FRASCO AMPOLLA POR 1.6 ML

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2 °C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

8

2600

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



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

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

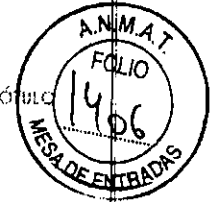
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

**2600**

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



**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**Filgrastim DOSA**  
**G-CSF (rec Hu- Met- G-CSF)**  
Solución Inyectable

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

**Fórmula:** Cada frasco ampolla de FILGRASTIM DOSA 30 MUI contiene:

Filgrastim (rec Hu-Met- G-CSF).....30 MUI (300 mcg)

Excipientes :

Solución amortiguadora de acetato de Sódico (pH=4.0), sorbitol, poli-sorbato 80, Agua destilada para Inyección, C.s.p. 1,00ml

Cada frasco ampolla de FILGRASTIM DOSA 48 MUI contiene:

Filgrastim (rec Hu-Met- G-CSF).....48 MUI (480 mcg)

Excipientes :

Solución amortiguadora de acetato de Sódico (pH=4.0), sorbitol, poli-sorbato 80, Agua destilada para Inyección, C.s.p. 1,60ml

**Descripción**

Filgrastim es el factor estimulante de colonias granulocíticas humano (G-CSF), producido por la tecnología de ADN recombinante. Es una proteína de 175 aminoácidos, con un peso molecular de 18.000 daltons. El Filgrastim se produce a través de ingeniería genética, por la inserción del gen humano del G-CSF a la bacteria 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 glicosilación.

El Filgrastim regula la producción y la liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Este, cuando es aplicado a enfermos sometidos a quimioterapia, reduce significativamente la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia. También los pacientes requieren un menor número de ingresos hospitalarios, disminuyendo además, el tiempo de hospitalización.

**Acción terapéutica**

Factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas.

**Indicaciones**

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresiva.



Laboratorio DOSA S.A.  
*[Signature]*  
María Cecilia Perzo  
Farmacéutica - M.N.: 13.153  
Directora Técnica

2600



FILGRASTIM DOSA INYECTABLE

PROYECTO DE RÓTULO

Filgrastim Dosa está indicado para disminuir la incidencia de infección, (neutropenia febril), en pacientes con neoplasias no mielógenas sometidas a tratamiento quimioterápico, con una elevada incidencia de neutropenia severa asociada con fiebre, como así también la duración de la neutropenia. Se debe solicitar un hemograma completo con recuento de plaquetas antes de iniciar la quimioterapia, y dos veces por semana durante la terapéutica con Filgrastim, para evitar la leucocitosis y monitorear el número de neutrófilos.

Sobre la base de estudios en fase III, Filgrastim debe ser suspendido cuando la cifra de leucocitos es igual o mayor a los 10.000/mm<sup>3</sup> (luego de ser superado el nadir esperado por la quimioterapia).

Pacientes con leucemia mielocítica aguda (LMA) que reciben quimioterapia de inducción o consolidación.

Filgrastim Dosa está indicado para disminuir el tiempo de recuperación de los neutrófilos y la duración de la fiebre luego de la quimioterapia de inducción o consolidación en el tratamiento de los pacientes adultos con LMA.

Pacientes que son sometidos a trasplante de médula ósea (TMO).

Filgrastim Dosa está indicado para disminuir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas que puedan derivar de esta (neutropenia febril), en pacientes con enfermedades no mielocíticas, que son sometidas a quimioterapias mieloablativas seguida de TMO. Se recomienda que por lo menos tres veces por semana, luego de la infusión de la médula ósea, se obtenga un hemograma con recuento de plaquetas.

Pacientes sometidos a recolección de progenitores de médula ósea periféricos (SCP).

Filgrastim Dosa 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 más rápido engraftment, resultando en una disminución de la necesidad de medidas de soporte.

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS).

Filgrastim Dosa 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, in-



Laboratorio DOSA S.A.

*[Signature]*  
Marta Cecilia Terzo  
Farmacéutica S.A. N.º 13.153  
Director Técnico

3/94



fecciones, 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 neutropenia crónica severa (NCS), puede enmascarar otras situaciones clínicas que pueden causar neutropenia.

### Características Farmacológicas

Los factores estimulantes de colonias son glucoproteínas que interactúan en forma específica con receptores de superficie de las células hematopoyéticas estimulando así la proliferación, la diferenciación, y la activación funcional de algunas células terminales, como los granulocitos neutrófilos.

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

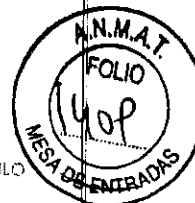
### Efectos Farmacológicos

Estudios en fase I, en los cuales se incluyeron 96 pacientes con enfermedades malignas no mieloides, la administración de Filgrastim en dosis que varían de 1 a 70 mcg/kg/día; resultó en un aumento de neutrófilos circulantes dosis dependiente, aumento que fue observado con la administración intravenosa, subcutánea (tanto en forma diaria como en infusión continua). Con la suspensión de 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, obtenidos durante ensayos clínicos, demostró una ligera desviación hacia formas más inma-



Laboratorio DOSA S.A.  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica - M.N.: 13.153  
 Director Técnico



duras, con la aparición de promielocitos y mieloblastos. Además, fue hallado un aumento en los cuerpos de Dohle y en la granulación, (vg. Granulocitos hipersegmentados). Estos cambios son transitorios y no están asociados a secuelas clínicas ni necesariamente, relacionadas con infección.

### Farmacocinética

Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de Filgrastim, tanto si se administra por vía IV, como SC. Las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10ng/ml durante 8-16 hs después de la administración SC de las dosis recomendadas, (la administración de 3,45 mcg/kg y 11,5 mcg/kg resultan en concentraciones de 4 y 29 ng/ml, respectivamente, dentro de 2 a 8 hs). El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 ml/kg tanto en sujetos normales o en pacientes con cáncer.

La infusión continua IV de 20 mcg/kg de Filgrastim por mas de 24 horas resulta en una concentración sérica media de 56 ng/ml.

La desaparición de Filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, tras administración, tanto por vía SC o IV. La vida media de eliminación sérica, es de 3,5 hs, con un aclaramiento aproximado de 0,6 ml/min/kg.

Tras la infusión continua de Filgrastim durante períodos de hasta 28 días en pacientes sometidos previamente a autotransplante de médula ósea no se observaron datos de acumulación farmacológica y la vida media de eliminación se mantuvieron en niveles similares.

### Posología

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mieloblástica Las dosis recomendadas de Filgrastim Dosa es de 5 mcg/kg/día, administrada por vía SC o en forma IV (de 15 a 30 minutos), diluida en una solución de dextrosa 5%, una vez por día. Se debe obtener un hemograma con recuento de plaquetas antes del inicio del tratamiento con Filgrastim Dosa, y, por lo menos debe ser monitoreado 2 veces por semana mientras se mantenga la terapéutica. Se puede incrementar la dosis de Filgrastim Dosa en 5 mcg/kg, por cada ciclo de quimioterapia de acuerdo a la duración y la severidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN).

Filgrastim Dosa debe ser administrado por lo menos 24 hs luego de la administración de quimioterapia citotóxica. Tampoco debe administrarse, debe administrarse 24 hs antes de inicio del tratamiento citotóxico. Puede administrarse en forma diaria por mas de 2 semanas hasta que el RAN sea de mas de 10.000/mm<sup>3</sup>, una vez superado el nadir de neutrófilos esperable por la quimioterapia. La duración de la terapia depende del potencial mielosupresivo de la quimioterapia



Laboratorio DOSA S.A.  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica - M.N. 13.152  
 Director Técnico



2600



FILGRASTIM DOSA INYECTABLE

PROYECTO DE RÓTULO

empleada. La terapia con Filgrastim Dosa debe ser discontinuada, cuando en RAN supere los 10.000/mm<sup>3</sup>. Estudios en fase III, la dosis eficaz se encuentra en el rango de 4 a 8 mcg/kg/día.

Pacientes que son sometidos a trasplante de médula ósea (TMO). La dosis recomendada de Filgrastim Dosa luego de una TMO es de 10 mcg/kg/día, en forma de infusión IV de 4 a 24 hs o como infusión continua SC de 24 hs. Se puede administrar dentro de las primeras 24 hs de efectuado el procedimiento.

Durante el periodo de recuperación de los neutrófilos la dosis de Filgrastim Dosa, puede ser, ajustada, de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Ajuste de dosis
Mayor 1.000/mm <sup>3</sup> por 3 días consecutivos	Disminuir a 5 mcg/kg/día
Recuento mayor 1.000/mm <sup>3</sup> por 3 días consecutivos	Suspender
Disminución menor 1.000/mm <sup>3</sup> /kg/día	Iniciar con 5 mcg/kg/día

Si el RAN disminuye a menos de 1.000 mm<sup>3</sup> en cualquier momento durante la dosis de 5 mcg/kg/día el Filgrastim puede ser aumentado a 10 mcg/kg/día y después seguir los pasos mencionados arriba.

Pacientes sometidos a recolección de progenitores de médula ósea periféricos

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

Aunque la duración óptima del Filgrastim y el esquema de leucaféresis no esta bien establecida, la administración de Filgrastim por 6 a 7 días con procedimiento 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.

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS).

El Filgrastim puede ser administrado a aquellos pacientes con diagnóstico de neutropenia congénita, cíclica o idiopática, cuando esté definitivamente confirmada.

Otras enfermedades relacionadas con neutropenia deben ser descartadas.



Laboratorio DOSA S.A.  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica - M.N.: 13.153  
Director Técnico

6/94

2600



FILGRASTIM DOSA INYECTABLE

PROYECTO DE RÓTULO

Neutropenia congénita: la dosis recomendada de inicio es de 6 mcg/kg SC, dos veces al día en forma diaria.

Neutropenia cíclica o idiopática: dosis recomendada de inicio es de 5 mcg/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. Puede haber pacientes que manifiesten un beneficio clínico con un RAN por debajo de este rango. La dosis debería ser reducida si el RAN se presenta en forma persistente por encima de 10.000/mm<sup>3</sup>.

### **Modo de administración**

Filgrastim Dosa puede administrarse por inyección SC o por infusión IV diluido en solución de dextrosa 5%.

Cuando se alcanzan concentraciones entre 5 y 15 mcg/ml, este debe ser protegido de la absorción por materiales plásticos mediante la adición de albúmina humana para llegar a una concentración final de 2 mcg/ml.

Cuando se diluye con dextrosa 5% o dextrosa 5% mas albúmina, el Filgrastim es compatible con frascos de vidrio, P.V.C, jeringa de polipropileno.

La dilución del Filgrastim a una concentración final menor a 5 mcg/ml no es recomendable.

Filgrastim no debe ser diluido en solución salina en ningún momento, ya que el producto puede precipitar.

### **Contraindicaciones**

Filgrastim DOSA esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas derivadas de la E.coli, al Filgrastim mismo o cualquier componente de la formulación.

### **Advertencias**

Se han reportado reacciones alérgicas en una proporción menor de 1 en 4.000 pacientes, al inicio del tratamiento o durante el tratamiento, con un cuadro clínico caracterizado por síntomas sistémicos presentando rash, urticaria, edema facial, disnea, taquicardia, hipotensión. Estos ocurren dentro de los primeros 30 minutos luego de la administración y su aparición es mas frecuente con la administración IV. En la mayoría de los casos hay una rápida resolución de los síntomas luego de la administración de antihistamínicos, esteroides, broncodilatadores y /o epinefrina. Los enfermos que han tenido esta sintomatología la pueden volver a repetir hasta en un 50%.



Laboratorio DOSA S.A.  
*[Signature]*  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica - M.N.: 13.155  
Director Técnico

7/94



Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS).

La seguridad y eficacia del Filgrastim en el tratamiento de la neutropenia debido a desordenes hematopoyéticos (vg. mielodisplasia o leucemia mieloide) no ha sido establecida. Debe estar firmemente diagnosticada la NCS, antes de empezar la terapéutica.

Durante ensayos clínicos, 9 de 325 pacientes desarrollaron mielodisplasia o leucemia mieloide mientras recibían Filgrastim. Ha sido reportada durante la evolución de la NCS la aparición de LMA y anomalías citogenéticas, sin el uso terapéutico de Filgrastim. Las anomalías citogenéticas, están asociadas, eventualmente, con la aparición de una LMA. El efecto del Filgrastim sobre estas anomalías y los efectos de la administración continua en estos pacientes, son desconocidos. Si un paciente con NCS desarrolla anomalías citogenéticas, 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 o eficacia del Filgrastim administrado en forma simultánea con quimioterapia citotóxica. No se debe usar el Filgrastim en las 24 Hs que siguen a una quimioterapia, como en las 24 Hs que la preceden. La eficacia del Filgrastim, no ha sido evaluada en pacientes que reciben quimioterapia que tienen un nadir tardío (vg. Nitroureas), o con mitomicina C, o con dosis mielosupresivas de antimetabolitos como el 5-fluorouracilo.

La seguridad y eficacia del Filgrastim no ha sido evaluada 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.

El 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 los otros tipos tumorales no está excluida. En un estudio randomizado, que evaluaba los efectos del Filgrastim vs. placebo en pacientes con remisión luego de la inducción en LMA, no había diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tasa de remisión, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

La seguridad del Filgrastim en la leucemia mieloide crónica (LMC) y la mielodisplasia no ha sido establecida.

Cuando se usa el Filgrastim para la movilización de progenitores de médula ósea hacia sangre periférica, células tumorales pueden ser



Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo  
Farmacéutica - C.N.: 13.153  
Directora Técnica



movilizadas y de esta forma ser recolectadas 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 de  $100.000/\text{mm}^3$  o más, puede ser observado aproximadamente en un 2% de los pacientes que reciben Filgrastim a una dosis por encima de  $5 \text{ mcg}/\text{kg}/\text{día}$ . 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 dos veces por semana mientras dure la terapéutica.

#### Suspensión prematura del Filgrastim Dosa

En pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora, un aumento transitorio en la cifra de neutrófilos puede verse en los dos primeros días luego del inicio de la terapéutica con Filgrastim. De todos modos, para obtener una respuesta eficaz, el Filgrastim, debe continuarse hasta que las cifras de glóbulos blancos, alcancen valores de por lo menos  $10.000/\text{mm}^3$ . De esta manera, la suspensión prematura del G-CSF Dosa, antes de superar el nadir de la quimioterapia, generalmente no se recomienda.

#### Otros

Con pacientes sépticos, se debe estar alerta a la posibilidad teórica, del síndrome de distress respiratorio del adulto, secundario al posible flujo de neutrófilos al sitio de inflamación.

Hay reportes que indican aparición de vasculitis cutánea en menos de 1 en 7.000 pacientes tratados con Filgrastim, en la mayoría de los casos ésta es de moderada a severa. Los síntomas es ésta se desarrollan en forma simultánea con el aumento del RAN y se mejoran con la disminución de los mismos. Los pacientes pueden continuar con el Filgrastim pero con disminución de la dosis.

#### Reacciones adversas

Pacientes con cancer que reciben quimioterapia mieloablativa  
En trabajos realizados en más de 350 pacientes que recibieron Filgrastim luego de quimioterapia citotóxica no mieloablativa, la mayoría de las reacciones adversas pueden 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 es relatado de forma moderada a severa, pudiendo ser controlado en la mayoría de los casos con antiinflamatorios no esteroideos. En algunas situaciones el dolor es severo, llegándose a requerir el uso de analgésicos



Laboratorio DOSA S.A.

*[Signature]*  
Marta Cecilia Terzo  
Farmacéutica - M.N. 13.153  
Director Técnico

9/94

2600



FILGRASTIM DOSA INYECTABLE

PROYECTO DE BOTILO

narcóticos. La frecuencia es mayor con dosis elevadas, 20 a 100 mcg/kg/día en forma IV, siendo menor en pacientes tratados en forma SC, y con dosis menores.

En estudios randomizados, doble ciego, con Filgrastim, luego de la quimioterapia, en enfermos con cancer de pulmón a células pequeñas, fueron observados los siguientes efectos adversos, (expresado en porcentajes).

EVENTO	FILGRASTIM	PLACEBO
	N=384 CICLOS	N=257 CICLOS
Náuseas/vómitos	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
Diseña	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

En este estudio no hubo efectos adversos serios.

Aumento en los valores de ácido úrico, láctico deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, ocurre entre un 27 a 58%, siendo de leves a moderados. Hipotensión transitoria (<90/60 mmHg), que no requiere tratamiento clínico, fue reportado en 3,9% en fase III. Eventos cardíacos (infarto de miocardio, arritmias), han sido reportados en un 2,9%.

No hay evidencia de aparición de anticuerpos que disminuyan la respuesta al Filgrastim en pacientes, incluso aquellos que recibieron Filgrastim a diario, cerca de 2 años.



Laboratorio DOSA S.A.

*[Signature]*  
 María Cecilia Tocco  
 Farmacéutica - MSc. 1983  
 Directora Técnica

10/94



Pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA)  
Estudios randomizados 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%. En forma general, los efectos adversos hemorrágicos fueron reportados de manera similar en ambos grupos, 40%vs 38%.

Pacientes que son sometidos a trasplante de médula ósea (TMO).  
Los efectos adversos reportados en forma frecuente, tanto en el grupo control como en los tratados con Filgrastim, fueron estomatitis, náuseas, vómitos, los cuales son de leves a moderados.

Pacientes sometidos a recolección de progenitores de médula ósea periférica (SCP)  
El Filgrastim es bien tolerado, siendo los síntomas musculoesqueléticos reportados en un 44%, cefalea en un 7%, aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en un 21%.  
65% de los enfermos presenta una anemia de leve a moderada y un 97% plaquetopenia, (estos efectos también, son reportados como secundarios a leucaféresis). De todas maneras, la posibilidad que la movilización con Filgrastim pueda contribuir a la anemia o trombocitopenia no ha sido descartada.

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)  
El dolor óseo, de intensidad leve a moderada tiene una frecuencia de 33%, siendo controlado con analgésicos no narcóticos. De la misma manera la incidencia de dolores musculoesqueléticos es elvada. En un 30% de los pacientes se observa una esplenomegalia clínicamente palpable, siendo menos del 3% los pacientes sometidos a una esplenectomía (la mayoría de estos pacientes tenía antecedentes clínicos de esplenomegalia).  
Se ha reportado trombocitopenia (menor 50.000/mm<sup>3</sup>), en menos del 6% de los pacientes durante la terapia con Filgrastim. En la mayoría de los casos, el manejo de esta, se restringe a la disminución de la dosis de Filgrastim. Un 5%, de los pacientes tiene un recuento que oscila entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup>. No hay reportes de secuelas serias en estos enfermos. Epistaxis en un 15% de los pacientes, anemia 10% de los pacientes, siendo en la mayoría de los casos relacionadas a frecuentes flebotomías, enfermedad crónica y medicaciones concomitantes. En algunos ensayos clínicos, se comunico la aparición de mielodisplasia o leucemia mieloide durante la terapéutica con Filgrastim aproximadamente en un 3% de los pacientes. De ellos, 1,1%, con evalua-

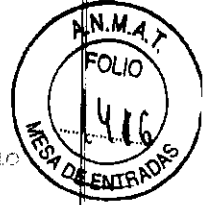


Laboratorio DOSA S.A.

11/94

*[Signature]*  
 María Cecilia Berzo  
 Farmacéutica - M.N. 13.153  
 Director Técnico

2600



PROYECTO DE RÓTULO

PROYECTO DE RÓTULO

ciones citogenéticas normales desarrollaron anomalías, que incluían la monosomía 7. No se conoce si estos hallazgos se deben a la terapéutica crónica con Filgrastim o es secundaria a la historia natural de la neutropenia crónica severa.

Otros efectos probablemente relacionados al uso de Filgrastim son: Reacción inflamatoria en el sitio de inyección, rash, hepatomegalia, artralgias, osteoporosis (esta recomendada la solicitud de una densitometría ósea en enfermos que sean tratados por más de 6 meses), vasculitis cutánea, hematuria/proteinuria, alopecia, y exacerbación de alguna dermatopatía (vg.psoriasis).

#### **Interacciones**

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

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad.**

El potencial carcinogénico del Filgrastim no ha sido estudiado. Esta droga no produce mutaciones genéticas a nivel bacteriano. No tiene efecto sobre la fertilidad de ratas, macho y hembra, o sobre la gestación en dosis superiores a 500 mcg/kg.

#### **Embarazo y lactancia**

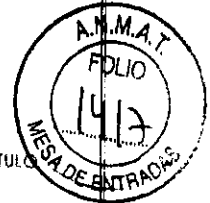
Estudios realizados en conejas preñadas no han demostrado efectos adversos cuando se las sometió a una dosis entre 2 a 10 veces mayores a las utilizadas en los humanos. No hay estudios adecuados en mujeres embarazadas. El Filgrastim debe ser usado durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo para el feto. Fue observado, también en conejas, aumento de los abortos y embrioletalidad cuando fueron tratadas con Filgrastim a dosis de 80 mcg/kg/día. Cuando se administró la misma dosis a conejas preñadas en el período de organogénesis se observa: aumento en la resorción fetal, sangrado genitourinario, anomalías en el desarrollo, disminución en el peso, etc. Cuando se administró la misma dosis a yeguas no se observaron malformaciones en los fetos. Los estudios reproductivos efectuados en ratas preñadas no evidenciaron efectos letales, teratogénicos o sobre el comportamiento, cuando el Filgrastim fue administrado en forma IV durante el período de organogénesis con dosis superiores a 575 mcg/kg/día. No se sabe si el Filgrastim es excretado por leche materna. Habida cuenta, que muchas drogas son excretadas por leche materna, este medicamento debe ser aplicado con mucha cautela en mujeres que se encuentran en período de lactancia.



Laboratorio DOSA S.A.

12/94

*Marta Cecilia Cerzo*  
Marta Cecilia Cerzo  
Farmacéutica - M.N.: 13.153  
Director Técnico

**Uso pediátrico**

No ha sido establecido la seguridad y eficacia del Filgrastim en niños.

**Sobredosificación**

En aquellos pacientes que reciben Filgrastim como tratamiento adyuvante a la quimioterapia, se deberá evitar el riesgo potencial de una excesiva leucocitosis. Por esto se aconseja, la suspensión del tratamiento cuando el recuento de leucocitos sobrepasa las 10.000 células/mm<sup>3</sup>. Recuentos por encima de 10.000 células/mm<sup>3</sup>, no han demostrado ningún beneficio clínico adicional.

La dosis máxima tolerada de Filgrastim no ha sido determinada. Si bien su eficacia ha sido demostrada a dosis que oscilan entre 4 a 8 mcg/kg/día. Sin embargo algunos pacientes han recibido dosis mayores (138 mcg/kg/día), sin la aparición de efectos tóxicos.

Se han reportado pacientes que habían recibido Filgrastim en ensayos clínicos, queines tuvieron recuentos mayores a 100.000 células/mm<sup>3</sup> pero no hubo reportes de efectos clínicos adversos.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247  
Hospital Alejandro Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777

**Almacenamiento**

Se deberá almacenar en la heladera entre 2 y 8 °C

Se deberá inspeccionar visualmente el preparado, para descartar la presencia de cualquier materia particulada.

**NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.****Presentaciones**Inyectable

Frasco ampolla con de Filgrastim Dosa 30MUI en 1 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1 y 5 frascos ampolla.

Frasco ampolla con de Filgrastim Dosa 48MUI en 1,6 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1 y 5 frascos ampolla.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Laboratorio DOSA S.A.

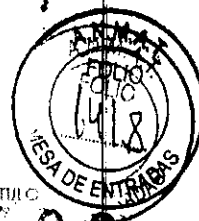
*Maria Cecilia Berro*  
Farmacéutica - M.N. 10113  
Director Técnico

13/94



EL GRANISAL DOSA INYECCABLE

PROYECTO DE ROTULO



2800

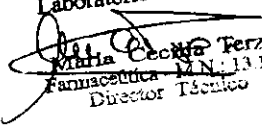
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Elaborado en:  
Calle Estados Unidos 5105. Malvinas Argentinas. Pcia de Buenos Aires

Fraccionado en:  
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC)  
Cdad. de Buenos Aires  
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N. 13153  
Director Técnico



PROYECTO DE ROTULO

2600

**PROYECTO DE ROTULO**

**Filgrastim Dosa 30 MUI  
G-CSF (rec Hu-Met- G-CSF)**

SOLUCION INYECTABLE  
Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cualitativa/cuantitativa:

Un frasco-ampolla conteniendo 30 M.U.I. de Filgrastim (rec Hu-Met- G-CSF).

Conservar en la heladera, a una temperatura entre 2 a 8°C.

Fecha de vencimiento:

Lote N° :

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°:

Elaborado en:  
Calle Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas, Pcia de Buenos Aires

Fraccionado en:  
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC)  
Cdad. de Buenos Aires  
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica



LABORATORIO DOSA S.A.  
JUAN T. GILBERTO  
APODERADO

*Handwritten signature*  
**Laboratorio Dosa S.A.**  
María C. Terzo  
Farmacéutica - M.N. 13153  
Director Técnico

54

LABORATORIO DOSA S.A.

LABORATORIO DOSA S.A.

2600

**PROYECTO DE ROTULO**

**Filgrastim Dosa 30 MUI**  
**G-CSF (rec Hu-Met- G-CSF)**

SOLUCION INYECTABLE  
 Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cinco frascos-ampolla conteniendo 30 M.U.I. de Filgrastim (rec Hu-Met- G-CSF).

Conservar en la heladera, a una temperatura entre 2 a 8°C.

Fecha de vencimiento:

Lote N° :

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**


Certificado N°:

Elaborado en:  
Calle Estados Unidos 5105. Malvinas Argentinas. Pcia de Buenos Aires

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardol 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica



**LABORATORIO DOSA S.A.**  
*Juan T. O'Connor*  
**JUAN T. O'CONNOR**  
 APODERADO

**Laboratorio Dosa S.A.**  
*Maria C. Terzo*  
**María C. Terzo**  
 Farmacéutica - M.N. 13153  
 Director Técnico



2600

PROYECTO DE ROTULO

**PROYECTO DE ROTULO**

**Filgrastim Dosa 48 MUI  
G-CSF (rec Hu-Met- G-CSF)**

SOEUCION INYECTABLE  
Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Un frasco-ampolla conteniendo 48 M.U.I. de Filgrastim (rec Hu-Met- G-CSF).

Conservar en la heladera, a una temperatura entre 2 a 8°C.

Fecha de vencimiento:

Lote N° :

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**


Elaborado en:

Calle Estados Unidos 5105. Malvinas Argentinas. Pcia de Buenos Aires

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacóloga

 **DOSA**  
*Juan T. O'Connor*  
LABORATORIO-DOSA S.A.  
JUAN T. O'CONNOR  
APODERADO

**Laboratorio Dosa S.A.**  
*María C. Terzo*  
María C. Terzo  
Farmacóloga - M.B. 12173  
Director Técnico





2800

**PROYECTO DE ROTULO**

**Filgrastim Dosa 48 MUI  
G-CSF (rec Hu-Met- G-CSF)**

SOLUCION INYECTABLE  
Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cinco frascos-ampolla conteniendo 48 M.U.I. de Filgrastim (rec Hu-Met- G-CSF).

Conservar en la heladera, a una temperatura entre 2 a 8°C.

Fecha de vencimiento:


Lote N°:

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°:

Elaborado en:  
Calle Estados Unidos 5105. Malvinas Argentinas. Pcia de Buenos Aires

Fraccionado en:  
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires  
Director Técnico: María C. Torzo, Farmacéutica

  
**LABORATORIO DOSA S.A.**  
JUAN T. O'CONNOR  
APODERADO

**Laboratorio Dosa S.A.**

María C. Torzo  
Farmacéutica M.N. 11145  
Director Técnico



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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-016605-08-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **2600** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIO DOSA 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: FILGRASTIM DOSA

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 (1).

Nombre Comercial: FILGRASTIM DOSA 30 MUI.

Clasificación ATC: L03AA02.

Indicación/es autorizada/s: PACIENTES CON CANCER QUE RECIBEN

*M*  
*A*



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

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

QUIMIOTERAPIA MIELOSUPRESIVA: DOSA ESTA INDICADO PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE INFECCION, (NEUTROPENIA FEBRIL), EN PACIENTES CON NEOPLASIAS NO MIELOGENAS SOMETIDOS A TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO, CON UNA ELEVADA INCIDENCIA DE NEUTROPENIA SEVERA ASOCIADA CON FIEBRE, COMO ASI TAMBIEN LA DURACION DE LA NEUTROPENIA . SE DEBE SOLICITAR UN HEMOGRAMA COMPLETO CON RECUENTO DE PLAQUETAS ANTES DE COMENZAR LA QUIMIOTERAPIA Y 2 VECES POR SEMANA DURANTE LA TERAPEUTICA, PARA EVITAR LA LEUCOCITOSIS Y MONITOREAR EL NUMERO DE NEUTROFILOS. SOBRE LA BASE DE ESTUDIOS FASE III, DEBE SER SUSPENDIDO CUANDO LA CIFRA DE LEUCOCITOS ES IGUAL O MAYOR A LOS 10.000 POR MM3 (LUEGO DE SER SUPERADO EL NADIR ESPERADO POR LA QUIMIOTERAPIA ). PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOCITICA AGUDA (LMA) QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION O CONSOLIDACIÓN: ESTA INDICADO PARA DISMINUIR EL TIEMPO DE RECUPERACION DE LOS NEUTROFILOS Y LA DURACION DE LA FIEBRE LUEGO DE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION O CONSOLIDACION EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ADULTOS CON LMA.-PACIENTES QUE SON SOMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA. ESTA INDICADO PARA DISMINUIR LA DURACION DE LA NEUTROPENIA Y LAS SECUELAS CLINICAS QUE PUEDAN DERIVAR DE ESTA ( NEUTROPENIA FEBRIL), EN PACIENTES CON ENFERMEDAD NO MIELOCITICAS, QUE SON SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA

M  
A



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

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

MIELOABLATIVAS SEGUIDAS DE TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA (TMO). SE RECOMIENDA QUE POR LO MENOS 3 VECES POR SEMANA LUEGO DE LA INFUSION DE LA MEDULA OSEA SE OBTENGA UN HEMOGRAMA CON RECUENTO DE PLAQUETAS.-PACIENTES SOMETIDAS A RECOLECCION DE PROGENITORAS DE MEDULA OSEA PERIFERICOS (SCP). ESTA INDICADO PARA LA MOVILIZACION DE CELULAS PROGENITORAS DE LA MEDULA OSEA HACIA SANGRE PERIFERICA, LAS CUALES SON RECOLECTADAS MEDIANTE LEUCAFERESIS. ESTE TIPO DE MOVILIZACION PRODUCE UN MAYOR NUMERO DE CELULAS PROGENITORAS. LUEGO DE UNA QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVA, EL TRANSPLANTE DE UN NUMERO MAYOR DE CELULAS PROGENITORAS PRODUCE UN MAS RAPIDO ENGRATMENT, RESULTANDO EN UNA DISMINUCION DE LA NECESIDAD DE MEDIDAS DE SOPORTE.-PACIENTES CON NEUTROPENIA CRONICA SEVERA (NCS); ESTA INDICADO EN FORMA DE ADMINISTRACION CRONICA EN PACIENTES SINTOMATICOS CON NEUTROPENIA CONGENITA, NEUTROPENIA CICLICA O NEUTROPENIA IDIOPATICA, PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA Y DURACION DE LA SECUELAS QUE PUDEN OCURRIR POR LA NEUTROPENIA (FIEBRE, INFECCIONES, ULCERAS OROFARINGEAS, ETC.). ES INDISPENSABLE ANTES DEL INICIO LA TERAPEUTICA QUE SE HAYA EFECTUADO UN HEMOGRAMA CON RECUENTO DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS Y DE PLAQUETAS, UNA EVALUACION DE LA MORFOLOGIA DE LA MEDULA OSEA Y EL CARIOTIPO. EL USO DE FILGASTRIM

7  
A





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

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

ANTES DE LA CONFIRMACION DE LA NEUTROPENIA CRONICA SEVERA ( NCS )  
PUEDE ENMASCARAR OTRAS SITUACIONES CLINICAS QUE PUEDEN CAUSAR  
NEUTROPENIA.

Concentración/es: 30.0 MILL. UI de FILGRASTIM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FILGRASTIM 30.0 MILL. UI.

Excipientes: POLISORBATO 80 0.04 MG, SORBITOL 50.0 MG, ACETATO DE SODIO  
0.125 MG, ACIDO ACETICO 0.500 MG, AGUA DESTILADA PARA INYECCION 1.0 ML.

Origen del producto: Biotecnológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó  
biotecnológico: SE PRODUCE A TRAVES DE INGENIERIA GENETICA POR LA  
INSERCIÓN DEL GEN HUMANO DEL GSF A LA BACTERIA ESCHERICHIA COLI

Vía/s de administración: SC/IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON  
DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: 1 Y 5 FRASCO AMPOLLA POR 1 ML

Contenido por unidad de venta: 1 Y 5 FRASCO AMPOLLA POR 1 ML

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2 °C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

*M*  
*A*



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

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: FILGRASTIM DOSA 48 MUI.

Clasificación ATC: L03AA02 .

Indicación/es autorizada/s: PACIENTES CON CANCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA MIELOSUPRESIVA: DOSA ESTA INDICADO PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE INFECCION, (NEUTROPENIA FEBRIL), EN PACIENTES CON NEOPLASIAS NO MIELOGENAS SOMETIDOS A TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO, CON UNA ELEVADA INCIDENCIA DE NEUTROPENIA SEVERA ASOCIADA CON FIEBRE, COMO ASI TAMBIEN LA DURACION DE LA NEUTROPENIA . SE DEBE SOLICITAR UN HEMOGRAMA COMPLETO CON RECUENTO DE PLAQUETAS ANTES DE COMENZAR LA QUIMIOTERAPIA Y 2 VECES POR SEMANA DURANTE LA TERAPEUTICA, PARA EVITAR LA LEUCOCITOSIS Y MONITOREAR EL NUMERO DE NEUTROFILOS. SOBRE LA BASE DE ESTUDIOS FASE III, DEBE SER SUSPENDIDO CUANDO LA CIFRA DE LEUCOCITOS ES IGUAL O MAYOR A LOS 10.000 POR MM3 (LUEGO DE SER SUPERADO EL NADIR ESPERADO POR LA QUIMIOTERAPIA ). PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOCITICA AGUDA (LMA) QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION O CONSOLIDACIÓN: ESTA INDICADO PARA DISMINUIR EL TIEMPO DE RECUPERACION DE LOS NEUTROFILOS Y LA DURACION DE LA FIEBRE LUEGO DE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION O CONSOLIDACION EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ADULTOS CON LMA.-PACIENTES QUE SON



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

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

SOMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA. ESTA INDICADO PARA DISMINUIR LA DURACION DE LA NEUTROPENIA Y LAS SECUELAS CLINICAS QUE PUEDAN DERIVAR DE ESTA ( NEUTROPENIA FEBRIL), EN PACIENTES CON ENFERMEDAD NO MIELOCITICAS, QUE SON SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVAS SEGUIDAS DE TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA (TMO). SE RECOMIENDA QUE POR LO MENOS 3 VECES POR SEMANA LUEGO DE LA INFUSION DE LA MEDULA OSEA SE OBTENGA UN HEMOGRAMA CON RECUENTO DE PLAQUETAS.-PACIENTES SOMETIDAS A RECOLECCION DE PROGENITORAS DE MEDULA OSEA PERIFERICOS (SCP). ESTA INDICADO PARA LA MOVILIZACION DE CELULAS PROGENITORAS DE LA MEDULA OSEA HACIA SANGRE PERIFERICA, LAS CUALES SON RECOLECTADAS MEDIANTE LEUCAFERESIS. ESTE TIPO DE MOVILIZACION PRODUCE UN MAYOR NUMERO DE CELULAS PROGENITORAS. LUEGO DE UNA QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVA, EL TRANSPLANTE DE UN NUMERO MAYOR DE CELULAS PROGENITORAS PRODUCE UN MAS RAPIDO ENGRATMENT, RESULTANDO EN UNA DISMINUCION DE LA NECESIDAD DE MEDIDAS DE SOPORTE.-PACIENTES CON NEUTROPENIA CRONICA SEVERA (NCS); ESTA INDICADO EN FORMA DE ADMINISTRACION CRONICA EN PACIENTES SINTOMATICOS CON NEUTROPENIA CONGENITA, NEUTROPENIA CICLICA O NEUTROPENIA IDIOPATICA, PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA Y DURACION DE LA SECUELAS QUE PUDEN OCURRIR POR LA NEUTROPENIA (FIEBRE, INFECCIONES, ULCERAS

1  
A



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

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

OROFARINGEAS, ETC.). ES INDISPENSABLE ANTES DEL INICIO LA TERAPEUTICA QUE SE HAYA EFECTUADO UN HEMOGRAMA CON RECUESTO DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS Y DE PLAQUETAS, UNA EVALUACION DE LA MORFOLOGIA DE LA MEDULA OSEA Y EL CARIOTIPO. EL USO DE FILGRASTRIM ANTES DE LA CONFIRMACION DE LA NEUTROPENIA CRONICA SEVERA ( NCS ) PUEDE ENMASCARAR OTRAS SITUACIONES CLINICAS QUE PUEDEN CAUSAR NEUTROPENIA.

Concentración/es: 48.0 MILL. UI de FILGRASTRIM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FILGRASTRIM 48.0 MILL. UI.

Excipientes: POLISORBATO 80 0.064 MG, SORBITOL 80.0 MG, ACETATO DE SODIO 0.200 MG, AGUA DESTILADA PARA INYECCION 1.6 ML, ACIDO ACETICO 0.800 MG.

Origen del producto: Biotecnológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: SE PRODUCE A TRAVES DE INGENIERIA GENETICA POR LA INSERCION DEL GEN HUMANO DEL GSF A LA BACTERIA ESCHERICHIA COLI.

Vía/s de administración: SC/IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: 1 Y 5 FRASCO AMPOLLA POR 1.6 ML

Contenido por unidad de venta: 1 Y 5 FRASCO AMPOLLA POR 1.6 ML

M  
H



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

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2 °C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO DOSA S.A. el Certificado N° **55577**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **20 MAY 2010** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2600

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