



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-46561183-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-46561183-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita la autorización de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NEUPOGEN / FILGRASTIM, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 39.420.

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

Que en el IF-2019-84060043-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. los nuevos prospecto e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada NEUPOGEN /

FILGRASTIM, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 39.420.

ARTÍCULO 2°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.420 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-94360151-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-94360094-APN-DECBR#ANMAT.

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

EX-2018-46561183-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.21 09:25:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:25:32 -03:00

INFORME DE EVALUACION

NOMBRE DEL PRODUCTO: NEUPOGEN

IFA: FILGRASTIM

EX-2018-46561183-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIO: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

MOTIVO: MODIFICACIÓN DE RÓTULOS, PROSPECTOS E INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

CÓDIGO DE MOTIVO: 2422

1- INFORMACIÓN GENERAL RELACIONADA CON LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN

1.1- DE LA AUTORIZACIÓN

Solicitud de autorización de modificación de prospectos de una especialidad medicinal de origen biológico presentada por LABORATORIO VARIFARMA S.A. mediante expediente EX-2018-46561183-APN-DGA#ANMAT.

DATO A MODIFICAR: Modificación de prospecto e Información para el paciente para incluir cambios en "Advertencias y Precauciones", y "Reacciones adversas"

DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA (DISPOSICIÓN N°): 13968/2016

MARCO REGULATORIO APLICABLE: Disposición (ANMAT) N°: 7075/11, 7729/11 y 5904/96.

1.2- DATOS DEL PRODUCTO

1.2. a. NOMBRE DEL PRODUCTO: NEUPOGEN

1.2. b. NOMBRE DEL I.F.A.: FILGRASTIM

1.2. c. FORMA FARMACÉUTICA: Solución inyectable

1.2. d. CONCENTRACIÓN: 30 MU/0.5ML

1.2. e. CÓDIGO ATC: L03AA02

1.2. f. CERTIFICADO AUTORIZANTE: 39.420

1.2. g. EXPEDIENTE DE REGISTRO DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL/RADIOFÁRMACO: 2020-2769-91-3

1.2. h. DISPOSICIÓN AUTORIZANTE: Sin Disposición

1.3- HISTORIAL DE LA EVALUACIÓN

1.3. a- ÁREAS INVOLUCRADAS EN LA EVALUACIÓN DEL PRODUCTO Y EVALUADORES INTERVINIENTES: DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y CONTROL DE BIOLÓGICOS Y RADIOFÁRMACOS.
EVALUADORES: PARERA, ROMINA

1.3. b- PROCESO DE EVALUACIÓN

Ingresa el expediente el día 20/09/18 a la Dirección de Biológicos. El 03/10/18 comienza la evaluación y se realiza un corte de plazo solicitando documentación adicional con fecha 15/11/18. El Laboratorio solicita prorroga de 30 días el 18/02/2019, la cual es otorgada por IF-2019-14185793-APN-DECBR#ANMAT. Posteriormente, el expediente de la referencia re ingresa a la Dirección de Biológicos con fecha 13/08/2019, la Firma aporta la documentación requerida y se inicia una completa evaluación de los proyectos de Prospecto e Información para el Paciente.

INFORME DE EVALUACION

NOMBRE DEL PRODUCTO: NEUPOGEN

IFA: FILGRASTIM

EX-2018-46561183-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIO: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

MOTIVO: MODIFICACIÓN DE RÓTULOS, PROSPECTOS E INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

CÓDIGO DE MOTIVO: 2422

1.3. c-. INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN PRESENTADA POR EL SOLICITANTE

Copia autenticada del Certificado del Producto; Comprobante de pago de arancel; Declaración Jurada donde se establece que los datos declarados son los únicos introducidos en la modificación solicitada; Resumen de datos afectados; proyecto de prospecto e información para el paciente; copia con control de cambios; últimos prospectos aprobados; Certificado del producto emitido por el Reino Unido (MHRA).

2- RESUMEN DE LA EVALUACIÓN TÉCNICA

El Laboratorio solicita incorporaciones/ modificaciones en los ítems "Advertencias y Precauciones", y "Reacciones adversas" de prospectos e información para el paciente.

La evaluación consistió en la comparación de los proyectos de prospecto e información para el paciente presentados con los aprobados en la autoridad sanitaria de origen (Certificado del producto emitido por el Reino Unido, MHRA).

3- CONCLUSIÓN

De la evaluación de la documentación se concluye que no se encuentran diferencias entre los textos de prospectos e información para el paciente correspondientes a las modificaciones solicitadas, y los autorizados por el Reino Unido (MHRA).

Cuadro final (de resultar aceptable):

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION SOLICITADA
Prospecto e Información para el Paciente	Disposición ANMAT N° 13968/2016	IF-2018-46908465-APN-DGA#ANMAT Prospecto: hojas n° 120-168 Información para el Paciente: hojas n° 267-292

Firma y Aclaración del Evaluador



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Informe de Evaluación

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.17 12:00:29 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.17 12:00:29 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Neupogen®
filgrastim
Solución Inyectable
Concentrado para Solución para Infusión
30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada

Fabricado en los Estados Unidos

Venta bajo receta archivada

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

- Conserve este prospecto. Usted tal vez necesite leerlo de nuevo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico.**
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted. No debe dárselo a otras personas. Este puede hacerles daño incluso si tienen los mismos síntomas que usted.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero. Esto incluye cualquier efecto indeseado que no aparece en este prospecto. Ver sección 4.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. **QUÉ ES NEUPOGEN Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
2. **ANTES DE UTILIZAR NEUPOGEN**
3. **CÓMO UTILIZAR NEUPOGEN**
4. **EFFECTOS INDESEADOS**
5. **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**
6. **INFORMACIÓN ADICIONAL**
7. **INSTRUCCIONES PARA INYECTARSE NEUPOGEN EN JERINGA PRELLENADA SIN GUARDA DE AGUJA O CON GUARDA DE AGUJA**

1. QUÉ ES NEUPOGEN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Neupogen es un factor de crecimiento de glóbulos blancos (factor de estimulación de colonias de granulocitos) y pertenece a un grupo de medicamentos denominados citocinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de manera natural en el cuerpo, pero que también se pueden obtener mediante biotecnología para su uso como medicamentos. Neupogen actúa haciendo que la médula ósea produzca más glóbulos blancos.

Una reducción en el número de glóbulos blancos (neutropenia) puede producirse por diversos motivos y hace que su cuerpo sea menos apto para luchar contra las infecciones. Neupogen estimula la médula ósea para producir nuevos glóbulos blancos rápidamente.

Neupogen se puede utilizar:

- para aumentar el número de glóbulos blancos tras el tratamiento con quimioterapia para ayudar a prevenir infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un trasplante de médula ósea para ayudar a prevenir infecciones;
- antes de someterse a quimioterapia de altas dosis para que la médula ósea produzca más células madre que se pueden recoger y que se le pueden devolver después del tratamiento. Estas pueden extraerse de usted mismo o de un donante. Las células madre regresarán a la médula ósea y producirán glóbulos;

Farm. Silvina A. Gosis
 IP 2018-46908465-APN-DGA#ANMAT
 Laboratorio Varifarma S.A.

- para aumentar el número de glóbulos blancos si padece neutropenia crónica grave para ayudarle a prevenir infecciones;
- en pacientes con infección por VIH avanzada para ayudar a reducir el riesgo de infecciones.

2. ANTES DE UTILIZAR NEUPOGEN

No use Neupogen

- si es alérgico al filgrastim o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (listados en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, o enfermero antes de utilizar Neupogen.

Informe a su médico antes de empezar el tratamiento si tiene:

- anemia de células falciformes, ya que Neupogen podría producirle crisis de células falciformes.
- osteoporosis (enfermedad ósea).
- alergia al caucho natural (látex). La cubierta de la aguja de la jeringa puede contener un tipo de caucho natural que podría producir reacciones alérgicas.

Informe a su médico de inmediato si durante el tratamiento con Neupogen:

- tiene signos repentinos de alergia, tales como erupción, picor o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias o dificultad para respirar, pueden ser signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).
- experimenta hinchazón en la cara o en los tobillos, sangre en la orina o coloración marrón en la orina o si nota que la orina con menor frecuencia de lo normal (glomerulonefritis).
- tiene dolor en la parte superior izquierda de la barriga (abdominal), dolor en el lado izquierdo inferior de la caja torácica o en la punta del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de un aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia), o de una posible ruptura del bazo).
- experimenta sangrado o hematomas inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas sanguíneas (trombocitopenia), con una capacidad reducida de coagulación de la sangre).
- rara vez se ha notificado inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo) en pacientes con cáncer y en donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados. Informe a su médico si presenta estos síntomas.

Perdida de respuesta al filgrastim

Si usted experimenta una pérdida de respuesta o falla a mantener una respuesta con el tratamiento de filgrastim, su médico investigará las razones del porqué, incluyendo si usted ha desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de filgrastim.

Su médico puede querer supervisarlo estrechamente, ver sección 4 del prospecto.

Si usted es un paciente con neutropenia crónica grave, puede tener riesgo de desarrollar cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico (SMD)). Debe consultar con su médico el riesgo de desarrollar cáncer de la sangre y qué exámenes deben realizarse. En caso de que desarrolle o pueda desarrollar cáncer de la sangre, usted no debe utilizar Neupogen, excepto si su médico se lo instruye.

Si es donante de células madre, debe tener entre 16 y 60 años de edad.

Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan los glóbulos blancos

Neupogen pertenece a un grupo de productos que estimulan la producción de glóbulos blancos. El profesional de la salud que le atiende siempre debe registrar el producto exacto que está utilizando.

Uso de Neupogen con otros medicamentos

Comuníquese a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Neupogen no se ha estudiado en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Es importante que informe a su médico si:

- está embarazada o en período de lactancia;
- cree que pueda estar embarazada; o
- está planeando tener un bebé.

A menos que su médico le indique lo contrario, debe abandonar la lactancia materna si usa Neupogen.

Uso en niños

Neupogen se utiliza para tratamiento en niños que reciben quimioterapia o que tienen un recuento de glóbulos blancos extremadamente bajo (neutropenia). La dosis para niños que reciben quimioterapia es igual que para adultos.

Conducción y uso de maquinarias

Neupogen puede tener una influencia insignificante sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Este medicamento puede causar mareos. Es aconsejable que espere y observe cómo reacciona después de la administración de Neupogen antes de conducir o utilizar máquinas.

Neupogen contiene sodio

Neupogen contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL o 0,96 mg/mL, por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Neupogen contiene sorbitol

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol en cada mL.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) tiene intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, usted (o su hijo) no debe recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden digerir la fructosa, lo que causa efectos adversos graves.

Debe consultar con su médico antes de recibir este medicamento si usted (o su hijo) tienen IHF o si su hijo no puede comer alimentos o bebidas dulces porque sufren náuseas, vómitos o efectos adversos desagradables como hinchazón, calambres abdominales o diarrea.

3. CÓMO UTILIZAR NEUPOGEN

Siempre siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico, o enfermero.

¿Cómo se administra Neupogen y qué cantidad debo administrarme?

Neupogen habitualmente se administra como una inyección diaria en el tejido justo debajo de la piel (conocido como una inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como infusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Neupogen que debe administrarse.

Pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea tras quimioterapia:
Normalmente recibirá su primera dosis de Neupogen al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después del trasplante de médula ósea.

Usted o las personas que le cuidan, pueden aprender a administrar inyecciones subcutáneas de modo que pueda seguir su tratamiento en casa. Sin embargo, no lo intente a menos que su profesional de la salud le haya enseñado antes cómo hacerlo correctamente.

¿Durante cuánto tiempo deberé utilizar Neupogen?

Deberá utilizar Neupogen hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le harán análisis de sangre periódicos para controlar el número de glóbulos blancos en su cuerpo. Su médico le indicará durante cuánto tiempo necesitará utilizar Neupogen.

Si usa más Neupogen del que debiera

No aumente la dosis que su médico le ha dado. Si cree que se ha inyectado mayor dosis de la que debiera, póngase en contacto con su médico lo antes posible.

Si olvidó usar Neupogen

Si ha olvidado una inyección, o se ha inyectado menos dosis de la que debiera, póngase en contacto con su médico lo antes posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o enfermero.

4. EFECTOS INDESEADOS

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento:

- si tiene una reacción alérgica que incluye debilidad, disminución de la presión arterial, dificultad respiratoria, hinchazón de la cara (anafilaxia), erupción cutánea, erupción con picor (urticaria), hinchazón de los labios, la boca, la lengua o la garganta (angioedema) y dificultad para respirar (disnea).
- si tiene tos, fiebre y dificultades respiratorias (disnea) ya que podrían ser signos de un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA).

- si tiene el riñón dañado (glomerulonefritis). Se ha observado deterioro renal en los pacientes que recibían Neupogen. Consulte a su médico inmediatamente si experimenta hinchazón en la cara o en los tobillos, sangre en la orina o coloración marrón en la orina o si nota que orina con menor frecuencia de lo normal.
- si tiene alguno de los siguientes efectos adversos o una combinación de ellos:
 - hinchazón, que puede estar asociado con orinar con una menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de plenitud en abdomen y una sensación general de cansancio. Estos síntomas generalmente se desarrollan muy rápidamente;
 Estos pueden ser síntomas de una enfermedad llamada "Síndrome de Fuga Capilar" y que puede causar que la sangre se escape de los vasos sanguíneos pequeños hacia otros lugares de su cuerpo y necesite atención médica urgente.
- si tiene alguno de los siguientes efectos adversos o una combinación de ellos:
 - fiebre, o escalofríos, o sentir mucho frío, frecuencia cardíaca elevada, confusión o desorientación, dificultad para respirar, dolor extremo o malestar y piel húmeda o sudorosa.
 Estos pueden ser síntomas de una enfermedad llamada "sepsis" (también llamada "intoxicación sanguínea"), una infección grave con reacción inflamatoria en todo el cuerpo, que puede ser potencialmente mortal y requiere atención médica urgente.
- si tiene dolor en la parte superior izquierda de la barriga (abdominal), dolor en el lado inferior izquierdo de la caja torácica o dolor en el extremo del hombro, ya que podría haber algún problema con el bazo (aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia) o ruptura del bazo).
- si está en tratamiento para la neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico puede realizarle análisis de orina regularmente en caso de que presente este efecto adverso o en caso de tener proteínas en la orina (proteinuria).

Un efecto adverso frecuente del uso de Neupogen es el dolor en los músculos o en los huesos (dolor músculo-esquelético), que se puede aliviar tomando medicamentos habituales para el dolor (analgésicos). Los pacientes que se someten a un trasplante de células madre o de médula ósea, pueden padecer la Enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) - ésta es una reacción de las células del donante contra el paciente que recibe el trasplante; cuyos signos y síntomas incluyen erupción en las palmas de las manos o plantas de los pies y úlceras y llagas en la boca, intestino, hígado, piel, o en los ojos, pulmones, vagina y articulaciones.

En donantes de células madre sanos un aumento en los glóbulos blancos de la sangre (leucocitosis) y una disminución de las plaquetas se puede considerar que reduce la capacidad de coagulación de su sangre (trombocitopenia), ambos serán vigilados por su médico.

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución de las plaquetas reduciéndose la capacidad de coagulación de la sangre (trombocitopenia)
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- dolor de cabeza
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- debilitamiento o pérdida de cabello inusual (alopecia)
- cansancio (fatiga)

5

Farm. Silvina A. Gosis
M. N. 12711-1-1996
Director Técnico 465-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Variofarma S.A.

- inflamación e hinchazón de la mucosa digestiva que va de la boca al ano (inflamación de la mucosa)
- fiebre (pirexia)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- inflamación pulmonar (bronquitis)
- infección del tracto respiratorio superior
- infección del tracto urinario
- disminución del apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- mareos
- pérdida de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipostesia)
- hormigueo o adormecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- tensión arterial baja (hipotensión)
- tensión arterial alta (hipertensión)
- tos
- toser sangre (hemoptisis)
- dolor en la boca y cuello (dolor orofaríngeo)
- hemorragia nasal (epistaxis)
- estreñimiento
- dolor bucal
- engrosamiento del hígado (hepatomegalia)
- erupción cutánea
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- espasmo muscular
- dolor al orinar (disuria)
- dolor en el pecho
- dolor
- debilidad generalizada (astenia)
- sensación de encontrarse mal (malestar)
- hinchazón en las manos y los pies (edema periférico)
- incremento de ciertas enzimas en la sangre
- cambios en los parámetros bioquímicos de la sangre
- reacciones a la transfusión

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- aumento de los glóbulos blancos de la sangre (leucocitosis)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- rechazo de la médula ósea trasplantada contra los propios tejidos (enfermedad de injerto contra el huésped)
- niveles de ácido úrico elevados en sangre, los cuales pueden causar gota (hiperuricemia) (ácido úrico en sangre aumentado)
- daño en el hígado causado por una obstrucción en las venas pequeñas dentro del hígado (enfermedad venooclusiva)
- funcionamiento anormal de los pulmones, causando falta de respiración (fallo respiratorio)
- hinchazón y/o líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- inflamación de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial)
- radiografías anormales de los pulmones (infiltración pulmonar)

- sangrado del pulmón (hemorragia pulmonar)
- falta de absorción de oxígeno en los pulmones (hipoxia)
- erupciones cutáneas rigosas (erupción maculo-papular)
- enfermedad que produce una disminución de la densidad de los huesos, lo que los hace más débiles, más frágiles y más propensos a romperse (osteoporosis)
- reacción en el lugar de la inyección

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- dolor intenso en los huesos, pecho, intestino o articulaciones (anemia de células falciformes con crisis)
- reacción alérgica reentina que pone en peligro la vida (reacción anafiláctica)
- dolor e hinchazón de las articulaciones, similar a la gota (pseudogota)
- un cambio en la forma que el cuerpo regula los fluidos corporales que puede causar hinchazón (alteración del volumen de los fluidos)
- inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)
- úlceras dolorosas de color rojo oscuro en las extremidades y, a veces, en la cara y el cuello que cursan con fiebre (síndrome de Sweet)
- empeoramiento de la artritis reumatoide
- cambio inusual en la orina
- densidad ósea disminuida
- inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2.

5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

Almacenar a una temperatura entre 2°C a 8°C.

Mantener el frasco en su caja para mantenerlo protegido de la luz.

La congelación accidental de Neupogen no lo estropea.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón después de "Vto." y en la etiqueta de la jeringa después de "Vto.". La fecha de caducidad es el día, mes y año que se indica.

No utilice este medicamento si observa algún cambio de color, turbidez o partículas: debería ser un líquido transparente e incoloro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su médico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Que contiene Neupogen

- El principio activo es filgrastim 30 millones de unidades (0.6 mg/mL).
- Los demás componentes son ácido acético glacial*, hidróxido de sodio*, sorbitol (E420), polisorbato 80 y agua para inyectables.

7

Farm. Sylvia A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14696
Directora Técnica
Laboratorio Vianfarma S.A.
IF-2018-46908465-APN-DGA#ANMAT

*acetato de sodio se forma durante la valoración del ácido acético glacial con hidróxido de sodio.

Cuál es el aspecto de Neupogen y contenido del envase

Neupogen es una solución inyectable transparente e incolora/concentrado para solución para infusión (concentrado estéril) en una jeringa prellenada.

Caja con 1 jeringa prellenada.

Puede que no todas las presentaciones se comercialicen.

RECORDATORIO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"En el caso que surgiera algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario incluido en la página web de ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame al ANMAT a 0800-333-1234"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO No: 19420

Directora Técnica: Silvana A. Gosis – Farmacéutica.

Importado y distribuido en Argentina por:

Laboratorio Varifarma S.A.,
 Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar.
 Buenos Aires, Argentina

Fabricado en los Estados Unidos por:

Amgen Manufacturing Limited
 Road 31 Km 24,6
 Juncos. 00077
 Puerto Rico

Fecha de la Última Revisión: XXXXX

7. INSTRUCCIONES PARA INYECTARSE NEUPOGEN EN JERINGA PRELLENADA SIN GUARDA DE AGUJA O CON GUARDA DE AGUJA

Instrucciones para inyectarse Neupogen en jeringa prellenada sin guarda de aguja

Esta sección contiene información sobre cómo administrar una inyección de Neupogen.

Farm. Silvana A. Gosis
 M.N. 1152018-46968465-APN-DGA#ANMAT
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

Importante: No intente inyectarse usted mismo a menos que su médico o enfermero le hayan enseñado cómo hacerlo.

Neupogen se inyecta en el tejido que hay justo debajo de la piel. Es lo que se llama una inyección subcutánea.

Equipo:

Para administrarse una inyección subcutánea necesitará:

- una nueva jeringa prellenada de Neupogen; y
- algodón con alcohol o similar.

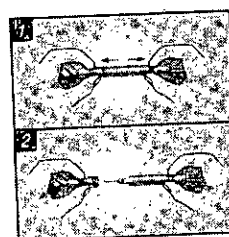
¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Neupogen?

1. Saque una bandeja conteniendo una jeringa de la nevera y deje a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, o sostenga suavemente entre sus manos durante unos minutos. De este modo la inyección será más cómoda. No caliente Neupogen de ninguna otra forma (por ejemplo, no lo caliente en el microondas ni en agua caliente).
2. No agite la jeringa prellenada.
3. Ponga la bandeja en su mano y retire el papel de la bandeja.
4. Invierta la bandeja para colocar la jeringa prellenada sobre su palma.
5. No retire la cubierta de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.
6. Compruebe la fecha de expiración de la etiqueta de la jeringa prellenada (Vto.). No la use si la fecha ha pasado.
7. Compruebe el aspecto de Neupogen. Debe ser un líquido transparente e incoloro. No lo utilice si observa un cambio en color, turbidez o partículas en el mismo.
8. **Lávese cuidadosamente las manos.**
9. Busque una superficie limpia, cómoda y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

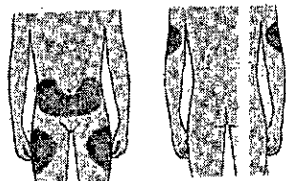
¿Cómo preparo mi inyección de Neupogen?

Antes de inyectarse Neupogen, debe hacer lo siguiente:

1. Para evitar doblar la aguja, sostenga firmemente la jeringa prellenada del cilindro. Tire suavemente de la cubierta de la aguja sin girarla, como se muestra en las figuras 1 y 2.
2. No toque la aguja ni empuje el émbolo.
3. Puede que observe una pequeña burbuja de aire en la jeringa prellenada. Usted no debe extraer la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con una burbuja de aire es inofensiva.
4. Ahora ya puede usar la jeringa prellenada.



¿Dónde me pongo la inyección?



Los lugares más adecuados para ponerse la inyección son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si la inyección se la pone otra persona, también se la puede poner en la parte posterior de los brazos como muestra la imagen.

Puede cambiar de zona de inyección si observa enrojecimiento o hinchazón de la zona.

¿Cómo ponerse la inyección?

1. Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol y pellizquela (sin apretar) entre el pulgar y el índice.
2. Inserte totalmente la aguja en la piel como le ha enseñado su enfermero o médico.
3. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante, manteniendo la piel pellizcada en todo momento hasta que la jeringa esté vacía.
4. Retire la aguja y suelte la piel.
5. Si observa un resto de sangre, puede retirarla suavemente con un poco de algodón o una gasa. No frote el lugar de inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un vendaje.
6. Utilice cada jeringa para una sola inyección. No use el resto de Neupogen que haya podido quedar en la jeringa.

Recuerde: Si tiene algún problema, no dude en pedir ayuda y consejo a su médico o enfermero.

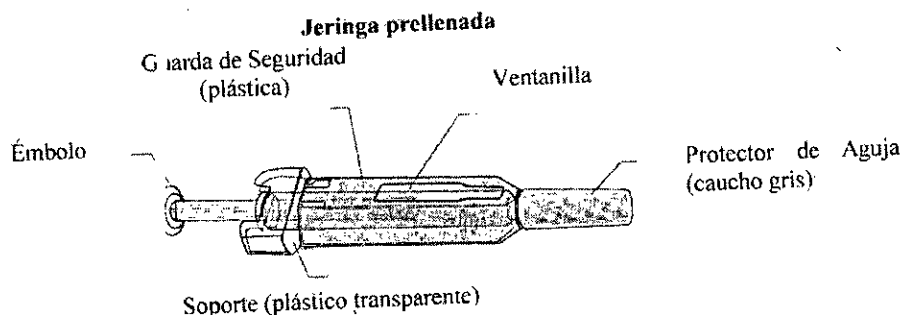
Deshacerse de las jeringas usadas

- No vuelva a poner la cubierta protectora en las agujas ya usadas, ya que podría pincharse accidentalmente.
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Las jeringas no deben tirarse en la basura del hogar. Su médico sabrá cómo deshacerse de las jeringas usadas que ya no necesita.

Instrucciones para inyectar con la jeringa prellenada de Neupogen con guarda manual

Esta sección contiene información de cómo administrarse a sí mismo una inyección de Neupogen. Es importante que no intente inyectarse usted mismo a menos que su médico, o enfermero le hayan enseñado como hacerlo. Si tiene preguntas sobre la inyección, por favor consulte con su médico, o enfermero.

Jeringa prellenada de Neupogen con guarda manual



Antes de comenzar

Lea todas las instrucciones detenidamente antes de usar la jeringa prellenada.

Para reducir el riesgo de pinchazos accidentales a los usuarios, cada jeringa prellenada está equipada con un protector de aguja. Usted tendrá que activar manualmente el protector de la aguja (deslizar sobre la aguja) **después** de recibir la inyección.

NO deslice la guarda de seguridad sobre la aguja **antes** de administrar la inyección; se sellará en el lugar y prevendrá la inyección.

¿Cómo usted, o la persona inyectándolo, deben usar la jeringa prellenada de Neupogen?

Su médico le ha prescrito una jeringa prellenada de Neupogen para inyección en el tejido justo debajo de la piel (subcutáneo). Su médico, o enfermero puede decirle la cantidad de Neupogen que usted necesita y la frecuencia en la que se debe inyectar.

Equipo:

Para administrarse una inyección subcutánea necesitará:

- una nueva jeringa prellenada de Neupogen; y
- algodón con alcohol o similar.

¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Neupogen?

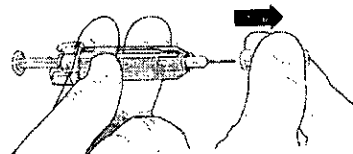
1. Saque la jeringa prellenada de la nevera. Deje la jeringa a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. De este modo la inyección será más cómoda. No caliente Neupogen de ninguna otra forma (por ejemplo, no lo caliente en el microondas ni en agua caliente). Adicionalmente, no deje la jeringa prellenada expuesta directamente a la luz solar.
2. No agite la jeringa prellenada.
3. No retire la cubierta de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.
4. Compruebe la fecha de expiración de la etiqueta de la jeringa prellenada (Vto.). No la use si la fecha ha pasado.

5. Compruebe el aspecto de Neupogen. Debe ser un líquido transparente e incoloro. No lo utilice si observa turbidez o partículas en el mismo.
6. **Lávese cuidadosamente las manos.**
7. Busque una superficie limpia, cómoda y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

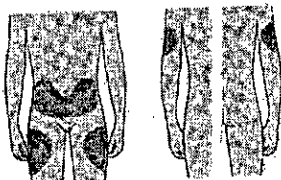
¿Cómo preparo mi inyección de Neupogen?

Antes de inyectarse Neupogen, debe hacer lo siguiente:

1. Para evitar doblar la aguja, tire suavemente de la cubierta de la aguja sin girarla, como se muestra en la figura.
2. No toque la aguja ni empuje el émbolo.
3. Puede que observe una pequeña burbuja de aire en la jeringa prellenada. Usted no debe extraer la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con una burbuja de aire es inofensiva.
4. Ahora ya puede usar la jeringa prellenada.



¿Dónde me pongo la inyección?



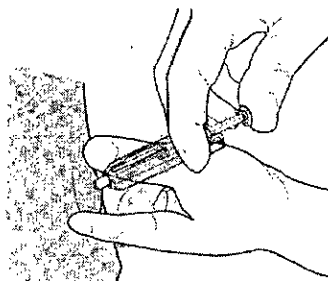
Los lugares más adecuados para ponerse la inyección son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si la inyección se la pone otra persona, también se la puede poner en la parte posterior de los brazos como muestra la imagen.

Puede cambiar de zona de inyección si observa enrojecimiento o hinchazón de la zona.

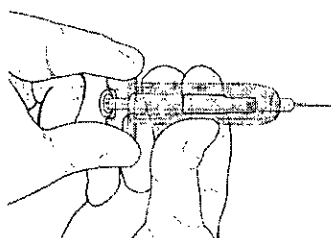
¿Cómo ponerse la inyección?

1. Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol y pellizquela (sin apretar) entre el pulgar y el índice.
2. Inserte totalmente la aguja en la piel como le ha enseñado su médico, o enfermero.
3. Inyecte la dosis prescrita subcutáneamente como lo ha indicado su médico o enfermero.

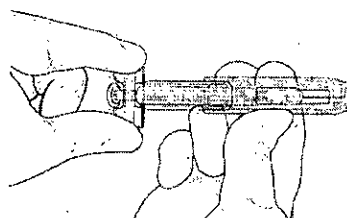
4. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante manteniendo la piel pellizcada en todo momento hasta que la jeringa esté vacía.



5. Retire la aguja y suelte la piel.
6. Con la aguja apuntando a la dirección contraria a usted, sostenga la jeringa por el soporte de plástico transparente con una mano.



7. Suavemente deslice la guarda de seguridad sobre la aguja y asegure que esté sellada. No agarre la guarda de seguridad muy firmemente mientras que deslice sobre la aguja.



NO ponga el protector de aguja sobre la aguja.

8. Si observa un resto de sangre, puede retirarla suavemente con un poco de algodón o una gasa. No frote el lugar de inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un vendaje.
9. Utilice cada jeringa para una sola inyección. No use el resto de Neupogen que haya podido quedar en la jeringa.

Recuerde: Si tiene algún problema, no dude en pedir ayuda y consejo a su médico o enfermero.

Deshacerse de las jeringas usadas

- No vuelva a poner la cubierta protectora en las agujas ya usadas.
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.

- **Las jeringas usadas deben eliminarse** de acuerdo con la normativa local. Pregunte a su médico cómo eliminar los medicamentos que ya no se necesitan. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

La siguiente información es destinada solo al uso de profesionales médicos o de la salud:

Cuando utilizado como una concentración para solución para infusión, Neupogen puede ser diluido en 20 mL de solución glucosada al 5%. Por favor consultar la Información del Producto para más detalles.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFO PACIENTE NEUPOGEN

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 19:15:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 19:15:43 -03:00

**Neupogen®
Filgrastim**

Solución Inyectable
Concentrado para Solución para Infusión
30 MU/0.5 mL en jeringa prellenada

Venta bajo receta archivada

Fabricado en los Estados Unidos

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene 30 millones de unidades (MU)/300 microgramos (mcg) de filgrastim en 0.5 mL (0.6 mg/mL).

Filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos, metionil recombinante humano) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *E. coli* (K12).

	Jeringa Prellenada
Ácido acético glacial*	0.3 mg
Hidróxido de Sodio*	C.S.
Sorbitol (E420)	25 mg
Polisorbato 80	0.02 mg
Agua para Inyectables	C.A.

*Acetato de sodio se forma durante la valoración del ácido acético glacial con hidróxido de sodio.

Excipiente con efecto conocido:

Cada mL de solución contiene de 0.0015 a 0.0023 mmol o de 0.035 a 0.052 mg de sodio y 50 mg de sorbitol (E420).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Citocinas; Código ATC: L03AA02

INDICACIONES

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

La eficacia y seguridad de Neupogen es similar en adultos y en niños que están recibiendo quimioterapia citotóxica.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPC's, por sus siglas en inglés).

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) $\leq 0.5 \times 10^9/L$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar la cuenta de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a $1.0 \times 10^9/L$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Dre 2018-46908465-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Varmar

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El factor estimulante de las colonias de granulocitos humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Neupogen contiene *r-metHuG-CSF* (filgrastim) que aumenta considerablemente la cuenta de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas, con un aumento mínimo del número de monocitos. Filgrastim también puede inducir un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con relación a los valores iniciales en algunos pacientes con neutropenia crónica grave; algunos de estos pacientes muestran eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento de los neutrófilos depende de la dosis, cuando se aplica la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta a filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de la función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con filgrastim, la cuenta de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1 a 2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia febril. La administración de filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril el uso de antibióticos y la hospitalización, tras la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda seguida de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre e infecciones documentadas no disminuyó en estas condiciones clínicas. No se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea.

La administración de filgrastim, ya sea administrado solo o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. De este modo, resulta posible obtener estas células progenitoras en sangre periférica e infundirlas en el propio paciente tras la quimioterapia citotóxica intensiva, ya sea en lugar del trasplante de médula ósea o además de éste. Dado que la infusión de células progenitoras hematopoyéticas acelera la recuperación hematopoyética, reduce la duración del riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Los pacientes que recibieron células progenitoras hematopoyéticas alogénas de sangre periférica movilizadas con Neupogen experimentaron una recuperación hematopoyética significativamente más rápida, lo cual se tradujo en un descenso importante del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las plaquetas sin apoyo en comparación con los pacientes sometidos a alotrasplante de médula ósea.

Un estudio Europeo, retrospectivo, que evaluó el uso de *G-CSF* tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemia aguda sugirió un aumento en el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) y mortalidad cuando se administró *G-CSF*. En otro estudio retrospectivo internacional en pacientes con leucemia mieloide aguda y crónica, no se observó efecto sobre el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, MRT, ni mortalidad. Un metanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, incluyendo los resultados de nueve ensayos prospectivos de asignación aleatoria, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio caso-control, no detectaron un efecto en el riesgo de enfermedad aguda de injerto contra el huésped, enfermedad crónica de injerto contra el huésped o mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

Riesgo Relativo (IC del 95%) de enfermedad del injerto contra el huésped y MRT después del Tratamiento con G-CSF tras Trasplante de Médula Ósea

Publicación	Período de Estudio	N	Enfermedad aguda de injerto contra el huésped, Grado II-IV	Enfermedad crónica de injerto contra el huésped	MRT
Metanálisis (2003)	1986 a 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio Europeo Retrospectivo (2004)	1992 a 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio Internacional Retrospectivo (2006)	1995 a 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aEl análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este periodo; algunos estudios utilizaron GM-CSF (por sus siglas en inglés, Factor estimulante de las colonias de granulocitos macrófagos)

^bEl análisis incluye pacientes que recibían trasplante de médula ósea durante este periodo

Utilización de filgrastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en donantes sanos previo al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

En donantes sanos, la administración subcutánea de 10 mcg/kg/día durante 4 a 5 días consecutivos permite obtener $\geq 4 \times 10^6$ células CD34⁺/kg de peso corporal del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucocitaféresis.

El empleo de filgrastim en pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia crónica grave (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica y neutropenia idiopática) induce un aumento sostenido en la cuenta absoluta de neutrófilos en sangre periférica y una reducción en el número de infecciones y procesos relacionados.

La administración de filgrastim a pacientes con infección por VIH mantiene la cuenta de neutrófilos en los niveles normales permitiendo la administración de la medicación antiviral y/u otras medicaciones mielosupresoras. No hay evidencia de que los pacientes con infección por VIH tratados con filgrastim presenten un aumento en la replicación del VIH.

Como otros factores de crecimiento hematopoyéticos, el G-CSF han demostrado *in vitro* tener propiedades estimulantes sobre las células endoteliales humanas.

Propiedades farmacocinéticas

El aclaramiento o eliminación de filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, tras su administración subcutánea e intravenosa. La vida media de eliminación de filgrastim en suero es de aproximadamente 3,5 horas con una tasa de aclaramiento aproximada de 0,6 mL/min/kg. La infusión continua de Neupogen a lo largo de periodos de hasta 28 días en pacientes que se recuperan del trasplante de médula ósea autólogo no se asocia a acumulación farmacológica y las semividas de eliminación son comparables. Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim tanto si se administra por vía intravenosa como subcutánea. Las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10 ng/mL durante 8 a 16 horas después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en sangre es de aproximadamente 150 mL/kg.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La terapia con Neupogen solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con G-CSF (por sus siglas en inglés, Factor estimulante de las colonias de granulocitos) y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y

aféresis deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo del progenitor hematopoyético pueda realizarse correctamente.

Quimioterapia citotóxica

Posología

La dosis recomendada de Neupogen es de 0.5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes de finalizada la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m²/día (4.0 a 8.4 mcg/kg/día).

El tratamiento diario con Neupogen debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para la cuenta de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfocíticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser considerablemente mayor (hasta de 38 días) dependiendo del tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia aplicado.

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en la cuenta de neutrófilos que ocurre típicamente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Neupogen. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Neupogen hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Neupogen antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

Método de administración

Neupogen puede administrarse una vez al día en forma de inyección subcutánea o diluido en solución glucosada al 5% como infusión intravenosa administrada en 30 minutos (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones"). La vía subcutánea es preferida en la mayoría de los casos. De acuerdo con un estudio de administración de dosis únicas, la vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. Se desconoce cuál podría ser la relevancia clínica de este dato para la administración del fármaco en dosis múltiples. La elección de la vía de administración más adecuada dependerá de las circunstancias clínicas de cada paciente.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea

Posología

La dosis inicial recomendada de Neupogen es de 1.0 MU (10 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de la médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo esperado en la cuenta de neutrófilos, la dosis diaria de Neupogen debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

Cuenta de Neutrófilos	Ajuste de la Dosis de Neupogen
> $1.0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos	Disminuir a 0.5 MU (5 mcg)/kg/día
Si la CAN permanece > $1.0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos más.	Suspender Neupogen
Si el CAN desciende a < $1.0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, aumentar la dosis de Neupogen según los pasos arriba indicados.	

CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

Método de administración

Neupogen puede ser administrado como infusión intravenosa en 30 minutos o 24 horas, o bien, administrado por infusión subcutánea continua por 24 horas. Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución de glucosa al 5% (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones").

Para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPC's, por sus siglas en inglés) en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en sangre periféricas

Posología

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas, cuando se utiliza solo, es de 1.0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo en leucocitaféresis: generalmente suele bastar con una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucocitaféresis adicional. La administración de Neupogen debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Neupogen, para movilizar células progenitoras hematopoyéticas tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0.5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto de cuenta de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el periodo comprendido en que la cuenta de neutrófilos aumenta desde $< 0.5 \times 10^9/L$ a $> 5.0 \times 10^9/L$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente una leucocitaféresis. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Método de administración

Neupogen para la movilización de células hematopoyéticas en sangre periférica, cuando se utiliza solo: Neupogen puede administrarse como infusión subcutánea continua por 24 horas o inyección subcutánea. Para las infusiones, Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución de glucosa al 5% (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones").

Neupogen para la movilización de células hematopoyéticas en sangre periférica posterior a quimioterapia mielosupresora:
Neupogen debe ser administrado mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de células hematopoyéticas en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas periféricas

Posología

Para la movilización de células hematopoyéticas en sangre periférica en donantes sanos, Neupogen debe administrarse a dosis de 1.0 MU (10 mcg)/kg/día durante 4 a 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso del receptor.

Método de administración

Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día, que se administra como dosis única o en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Neupogen debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que la cuenta de neutrófilos se establezca por encima de $1,5 \times 10^9/L$. Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para mantener una cuenta de neutrófilos adecuada. Al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial puede reducirse a la mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$. En pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis ≤ 21 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Neupogen con dosis superiores a 24 mcg/kg/día.

Método de administración

En neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Posología

Para corregir la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Neupogen es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos ($CAN > 2,0 \times 10^9/L$). En los ensayos clínicos, > 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en un tiempo mediano de 2 días.

En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para corregir la neutropenia.

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad:

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 mcg)/día a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con la CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/L$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días por semana para mantener la $CAN > 2,0 \times 10^9/L$, siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener la $CAN > 2,0 \times 10^9/L$.

Método de administración

Para la recuperación de la neutropenia o mantener una cuenta normal de neutrófilos: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

Ancianos

Los estudios clínicos con Neupogen han incluido a un número pequeño de pacientes ancianos y estudios especiales no se han realizado en este grupo, por lo tanto, recomendaciones específicas de posología no pueden establecerse.

Pacientes con insuficiencia renal

Los estudios con Neupogen en pacientes con insuficiencia renal o función hepática grave demuestran un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al observado en individuos normales. El ajuste de dosis no es recomendado en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la Neutropenia Crónica Grave (NCG) y cáncer

65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayos clínicos sobre NCG fueron menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluyó a una mayoría de pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos en tratamiento para NCG.

Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Formulación cualitativa y cuantitativa".

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO

Advertencias y precauciones especiales para todas las indicaciones

Hipersensibilidad

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con Neupogen, tanto con tratamientos iniciales o subsecuentes. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Efectos adversos pulmonares

Se han notificado efectos adversos pulmonares tras la administración de G-CSF, en particular, neumonía intersticial. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, pueden ser síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resuelven tras reducción de dosis o retirada de filgrastim o pegfilgrastim. Se recomienda la monitorización de análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar, el cual puede resultar potencialmente mortal si se retrasa el tratamiento, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben monitorizar estrechamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección "Reacciones adversas").

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y de ruptura esplénica en pacientes y donantes sanos después de la administración de Neupogen. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe monitorizarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Se ha observado que la reducción de dosis de Neupogen frena o para la progresión de esplenomegalia en pacientes con neutropenia severa crónica, y en un 3% de los pacientes se requirió esplenectomía.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía. El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica de leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución. No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA *de novo* menores de 55 años y con citogenética favorable ($t(8;21)$, $t(15;17)$ o $inv(16)$).

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen. Se recomienda monitorizar regularmente el recuento plaquetario, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con Neupogen. Se debe considerar la interrupción temporal o la reducción de dosis de Neupogen en pacientes con neutropenia severa crónica que desarrollen trombocitopenia (recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/L$).

Leucocitosis

Cuentas leucocitarias de $100 \times 10^9/L$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes con cáncer recibiendo Neupogen en dosis superiores a $0,3 \text{ MU/kg/día}$ (3 mcg/kg/día). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente la cuenta de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si la cuenta leucocitaria supera $50 \times 10^9/L$ después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Cuando Neupogen se administre para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica, la administración de Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si la cuenta de leucocitos aumenta por arriba de $70 \times 10^9/L$.

Immunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra filgrastim es generalmente baja. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha notificado aortitis tras la administración de *G-CSF* en pacientes sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyen fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p.ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante TC y en general remitió tras la retirada de *G-CSF* (ver también la sección "Reacciones adversas").

Advertencias y precauciones especiales asociadas con comorbilidades

Precauciones especiales en rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes

Se ha notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, con la utilización de Neupogen en pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes. Los médicos deben tener precaución al prescribir Neupogen en pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes.

Osteoporosis

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten una enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen durante más de 6 meses.

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

No se debe utilizar Neupogen para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes de dosificación establecidos.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterapéuticos utilizados).

Efectos de la quimioterapia en eritrocitos y trombocitos

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente la cuenta plaquetaria y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea (ver secciones "Reacciones adversas" y "Propiedades farmacodinámicas").

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escáneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpretan resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica

Movilización

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo, o en combinación con quimioterapia miosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34⁺, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe de realizarse de acuerdo con los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia miosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de células progenitoras hematopoyéticas como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, si resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieren el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la

metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células hematopoyéticas

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

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de $75 \times 10^9/L$.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Los donantes tratados con G-CSFs para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clonación mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Precauciones especiales en los receptores de células progenitoras hematopoyéticas periféricas alogénas movilizadas con Neupogen

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre células progenitoras hematopoyéticas periféricas alogénas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o crónica del injerto contra el huésped en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

Neupogen no se debe administrar en pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o que presenten evidencia de evolución leucémica.

Biometría hemática

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente la cuenta celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y cuenta de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes con neutropenia crónica grave incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Neupogen no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Biometría hemática

La cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable en la cuenta de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria de la CAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que la CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en la CAN a lo largo del tiempo. Para determinar la cifra mínima de neutrófilos, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas inmediatamente antes de cualquiera de las dosis pautadas de Neupogen.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el riesgo de trombocitopenia y anemia puede ser mayor. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente (ver arriba).

Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

En todos los pacientes

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada puede contener caucho natural (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

Neupogen contiene sorbitol (E421). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 30 MU en jeringa precargada con 0,5 mL contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), debería registrarse claramente en el expediente del paciente la marca comercial del producto administrado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La influencia de Neupogen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se pueden dar mareos tras la administración de Neupogen (ver sección "Reacciones adversas").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe o es limitada la información con respecto al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en conejos al utilizar dosis a altos múltiplos de la exposición clínica y en presencia de toxicidad materna (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). En la literatura hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas.

Neupogen no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si filgrastim/metabolitos se excretan en la leche materna. El riesgo para los recién nacidos/infantes no puede ser excluido. Debe establecerse la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con Neupogen, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas hembra o macho (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

Datos preclínicos sobre seguridad

Filgrastim fue evaluado en estudio de toxicidad de dosis repetidas de hasta 1 año de duración, lo que reveló cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas incluyendo aumento en leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea, granulopoyesis extramedular y aumento del tamaño del bazo. Todos estos cambios se revirtieron después de la suspensión del tratamiento.

Los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal fueron estudiados en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 mcg/kg/día) de filgrastim a conejos durante el periodo de organogénesis fue tóxica para la madre y se observó incremento del aborto espontáneo, pérdida post-implantación y disminución en el tamaño promedio de la camada vida y el peso fetal.

Basados en los datos reportados de otro filgrastim similar a Neupogen, se observaron resultados comparables más el incremento en malformaciones fetales a dosis de 100 mcg/kg/día, una dosis tóxica para la madre que correspondía a una exposición sistémica de aproximadamente 50 a 90 veces la exposición observada en pacientes tratados con la dosis clínica de 5 mcg/kg/día. El nivel de toxicidad embrio-fetal en donde no se observaron efectos adversos en este estudio fue con 10 mcg/kg/día, que correspondió a la exposición sistémica de aproximadamente 3 a 5 veces la exposición observada en pacientes tratados con la dosis clínica.

En ratas preñadas, no se observó toxicidad materna o fetal en dosis de hasta 575 mcg/kg/día. Las crías de ratas a las que se les administró filgrastim durante el periodo de perinatal y de lactancia, exhibieron un retardo en la diferenciación externa y crecimiento (≥ 20 mcg/kg/día) y una reducción ligera en la tasa de supervivencia (100 mcg/kg/día).

No se observaron efectos de filgrastim en la fertilidad de ratas macho y hembra.

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que se pueden dar durante el tratamiento con Neupogen incluyen: reacción anafiláctica, acontecimiento adversos pulmonares graves (incluyendo neumonía intersticial y SDRA), síndrome de fuga capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplénica, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con MDS, EICH en pacientes que recibían trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de células progenitoras de sangre periférica y crisis de células falciformes en pacientes con enfermedad de células falciformes.

Las reacciones adversas que se han notificado de manera más frecuente son fiebre, dolor musculoesquelético (incluyendo dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia) anemia, vómitos y náuseas. En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3% de los pacientes.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en la siguiente tabla describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y por notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de Organos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia ^c	Esplenomegalia ^a Descenso de la hemoglobina ^c	Leucocitosis ^a	Ruptura esplénica ^a Crisis de células falciformes	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilización Hipersensibilidad al medicamento ^a Enfermedad del injerto contra el huésped ^b	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito ^c Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia Ácido úrico elevado en sangre	Glucosa disminuida en sangre Pseudogota ^a (condrocalcinosis por pirofosfato) Alteración del volumen de los fluidos	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio ^c			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a	Mareos Hipoestesia Parestesia			
Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión	Enfermedad venoclusiva ^d	Síndrome de fuga capilar ^a Aortitis	

Clasificación de Organos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos ^a Dolor orofaríngeo ^{a,c} Epistaxis	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Fallo respiratorio ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración pulmonar ^a Hipoxia		
Trastornos gastrointestinal es	Diarrea ^{a,c} Vómitos ^{a,c} Náuseas ^a	Dolor bucal Estreñimiento ^c			
Trastornos hepatobiliares		Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada Gamma glutamyltransfera sa elevada		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia ^a	Erupción cutánea ^a Eritema	Erupción maculo-papular	Vasculitis cutánea ^a Síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila aguda febril)	
Trastornos musculoesquelé ticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelé tico ^c	Espasmos musculares	Osteoporosis	Densidad ósea disminuida Exacerbación de la artritis reumatoide	
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulone fritis Anormalidad de la orina	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Pirexia	Dolor torácico ^a Dolor ^a Astenia ^a Malestar ^c Edema periférico ^c	Reacción en el lugar de la inyección		

Clasificación de Organos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción transfusional ^e			

- ^a Ver sección c (Descripción de las reacciones adversas seleccionadas)
- ^b Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver sección c)
- ^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, a tralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia
- ^d Se han observado en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de las PBPC en la experiencia poscomercialización
- ^e Acontecimientos adversos con una incidencia superior en pacientes que reciben Neupogen en comparación con placebo y asociados con las secuelas de las enfermedades subyacentes o quimioterapia citotóxica

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

En ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión durante el tratamiento inicial o subsecuente. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas se han repetido con la readministración, sugiriendo una relación causal. Neupogen se debe suspender permanentemente en pacientes que experimenten reacciones alérgicas serias.

Acontecimientos adversos pulmonares

En ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, en algunos casos, con desenlace de fallo respiratorio o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), los cuales pueden ser mortales (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica resultaron ser mortales (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

Vasculitis cutánea

Se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Neupogen. La vasculitis cutánea ha sido notificada en el 2% de los pacientes NCG durante el uso a largo plazo.

Leucocitosis

Se ha observado leucocitosis ($WBC > 50 \times 10^9/L$) en el 41% de los donantes sanos y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) tras la administración de filgrastim y se observó leucocitaféresis en el 35% de los donantes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

Síndrome de Sweet

Se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila aguda febril) en pacientes tratados con Neupogen.

Pseudogota (condrocalcinosis por pirofosfato)

Se ha notificado pseudogota (condrocalcinosis por pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con Neupogen.

EICH

Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de médula ósea (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales para el uso" y "Propiedades farmacodinámicas").

d. Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, sugiriendo que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes pediátricos.

e. Otras poblaciones especiales*Uso Geriátrico*

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años en comparación con pacientes adultos jóvenes (> 18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se ha identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neupogen.

Pacientes pediátricos con ACG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Neupogen.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

El efecto de la sobredosis de Neupogen no se conoce. La interrupción del tratamiento de Neupogen se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1 a 2 días y de una normalización al cabo de 1 a 7 días.

En caso de sobredosis, concorra al hospital más cercano o contacte a los siguientes Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Incompatibilidades

Neupogen no debe diluirse en soluciones salinas.

El filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos.

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos excepto con los mencionados en la sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloides en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Precauciones especiales de conservación

Almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C.

La estabilidad química y física de la solución diluida para infusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas a temperatura entre 2°C y 8°C, a no ser de que la dilución se haya realizado bajo condiciones de asepsia validadas y controladas.

La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta de forma adversa la estabilidad de Neupogen.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Presentaciones, naturaleza y contenido del envase

Caja con 1 jeringa prellena la con 30 MU/0,5 mL de filgrastim.

Las jeringas prellenadas están hechas de vidrio tipo I y tienen una aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada en la punta. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) o caucho sintético (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

Puede ser que no todas las presentaciones sean comercializadas.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Neupogen se puede diluir, si es necesario, en glucosa al 5%.

No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0.2 MU (2 mcg) por mL.

Neupogen es una solución transparente e incolora.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

Para pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores a 1.5 MU (15 mcg) por mL, debe añadirse albúmina sérica humana para una concentración final de 2 mg/mL.

Ejemplo: Si el volumen de inyección final es de 20 mL, las dosis totales de filgrastim inferiores a 30 MU (300 mcg), deben administrarse añadiendo 0.2 mL de solución de albúmina humana al 20% (F. Eur.).

Neupogen no contiene preservadores. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas prellenadas de Neupogen son para un solo uso.

Neupogen, diluido en glucosa al 5%, es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

INSTRUCCIONES DE USO

Instrucciones para inyectar con la jeringa prellenada de Neupogen sin guarda manual

Esta sección contiene información sobre cómo administrar una inyección de Neupogen.

Importante: No intente inyectarse usted mismo a menos que su médico o enfermero le hayan enseñado cómo hacerlo.

Neupogen se inyecta en el tejido que hay justo debajo de la piel. Es lo que se llama una inyección subcutánea.

Equipo:

Para administrarse una inyección subcutánea necesitará:

- una nueva jeringa prellenada de Neupogen; y
- algodón con alcohol o similar.

¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Neupogen?

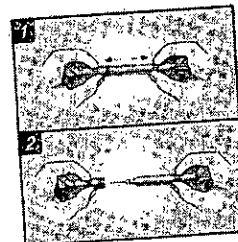
1. Saque una bandeja conteniendo una jeringa de la nevera y deje a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, o sostenga suavemente entre sus manos durante unos minutos. De este modo la inyección será más cómoda. No caliente Neupogen de ninguna otra forma (por ejemplo, no lo caliente en el microondas ni en agua caliente).
2. No agite la jeringa prellenada.
3. Ponga la bandeja en su mano y retire el papel de la bandeja.
4. Invierta la bandeja para colocar la jeringa prellenada sobre su palma.
5. No retire la cubierta de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.
6. Compruebe la fecha de expiración de la etiqueta de la jeringa prellenada (Vto.). No la use si la fecha ha pasado.

- 131
7. Compruebe el aspecto de Neupogen. Debe ser un líquido transparente e incoloro. No lo utilice si observa un cambio de color, turbidez o partículas en el mismo.
 8. **Lávese cuidadosamente las manos.**
 9. Busque una superficie limpia, cómoda y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

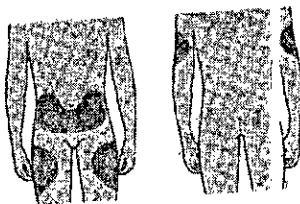
¿Cómo preparo mi inyección de Neupogen?

Antes de inyectarse Neupogen, debe hacer lo siguiente:

1. Para evitar doblar la aguja, sostenga firmemente la jeringa prellenada del cilindro. Tire suavemente de la cubierta de la aguja sin girarla, como se muestra en las figuras 1 y 2.
2. No toque la aguja ni empuje el émbolo.
3. Puede que observe una pequeña burbuja de aire en la jeringa prellenada. Usted no debe extraer la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con una burbuja de aire es inofensiva.
4. Ahora ya puede usar la jeringa prellenada.



¿Dónde me pongo la inyección?



Los lugares más adecuados para ponerse la inyección son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si la inyección se la pone otra persona, también se la puede poner en la parte posterior de los brazos como muestra la imagen.

Puede cambiar de zona de inyección si observa enrojecimiento o hinchazón de la zona.

¿Cómo ponerse la inyección?

1. Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol y pellizquela (sin apretar) entre el pulgar y el índice.
2. Inserte totalmente la aguja en la piel como le ha enseñado su enfermero o médico.
3. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante, manteniendo la piel pellizcada en todo momento hasta que la jeringa esté vacía.
4. Retire la aguja y suelte la piel.
5. Si observa un resto de sangre, puede retirarla suavemente con un poco de algodón o una gasa. No frote el lugar de inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un vendaje.
6. Utilice cada jeringa para una sola inyección. No use el resto de Neupogen que haya podido quedar en la jeringa.

Recuerde: Si tiene algún problema, no dude en pedir ayuda y consejo a su médico o enfermero.

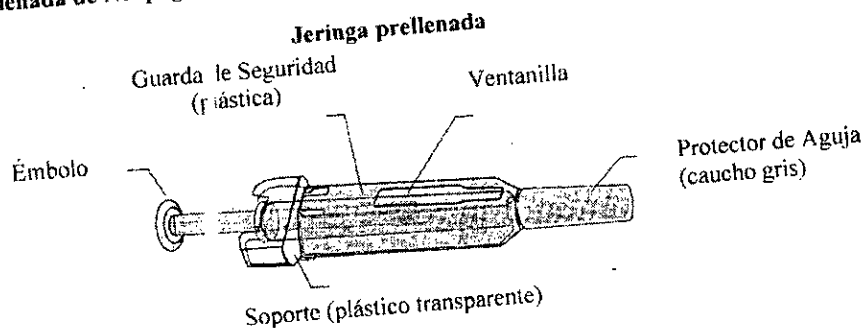
Deshacerse de las jeringas usadas

- No vuelva a poner la cubierta protectora en las agujas ya usadas, ya que podría pincharse accidentalmente.
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Las jeringas no deben tirarse en la basura del hogar. Su médico sabrá cómo deshacerse de las jeringas usadas o que ya no necesita.

Instrucciones para inyectar con la jeringa prellenada de Neupogen con guarda manual

Esta sección contiene información de cómo administrarse a sí mismo una inyección de Neupogen. Es importante que no intente inyectarse usted mismo a menos que su médico o enfermero le hayan enseñado como hacerlo. Si tiene preguntas sobre la inyección, por favor consulte con su médico o enfermero.

Jeringa prellenada de Neupogen con guarda manual



Antes de comenzar

Lea todas las instrucciones detenidamente antes de usar la jeringa prellenada.

Para reducir el riesgo de pinchazos accidentales a los usuarios, cada jeringa prellenada está equipada con un protector de aguja. Usted tendrá que activar manualmente el protector de la aguja (deslizar sobre la aguja) después de recibir la inyección.

NO deslice la guardia de seguridad sobre la aguja **antes** de administrar la inyección; se sellará en el lugar y prevendrá la inyección.

¿Cómo usted, o la persona inyectándolo, deben usar la jeringa prellenada de Neupogen?

Su médico le ha prescrito una jeringa prellenada de Neupogen para inyección en el tejido justo debajo de la piel (subcutáneo). Su médico o enfermero puede decirle la cantidad de Neupogen que usted necesita y la frecuencia en la que se debe inyectar.

Equipo:

Para administrarse una inyección subcutánea necesitará:

- una nueva jeringa prellenada de Neupogen; y
- algodón con alcohol o similar.

¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Neupogen?

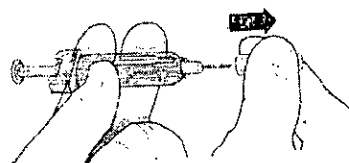
1. Saque la jeringa prellenada de la nevera. Deje la jeringa a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. De este modo la inyección será más cómoda. **No** caliente Neupogen de ninguna otra forma (por ejemplo, no lo caliente en el microondas ni en agua caliente). Adicionalmente, no deje la jeringa prellenada expuesta directamente a la luz solar.
2. No agite la jeringa prellenada.
3. No retire la cubierta de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.
4. Compruebe la fecha de expiración de la etiqueta de la jeringa prellenada (Vto.). No la use si la fecha ha pasado.

5. Compruebe el aspecto de Neupogen. Debe ser un líquido transparente e incoloro. No lo utilice si observa turbidez o partículas en el mismo.
6. **Lávese cuidadosamente las manos.**
7. Busque una superficie limpia, cómoda y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

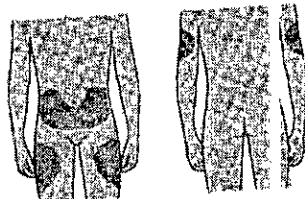
¿Cómo preparo mi inyección de Neupogen?

Antes de inyectarse Neupogen, debe hacer lo siguiente:

1. Para evitar doblar la aguja, tire suavemente de la cubierta de la aguja sin girarla, como se muestra en la figura.
2. No toque la aguja ni empuje el émbolo.
3. Puede que observe una pequeña burbuja de aire en la jeringa prellenada. Usted no debe extraer la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con una burbuja de aire es inofensiva.
4. Ahora ya puede usar la jeringa prellenada.



¿Dónde me pongo la inyección?

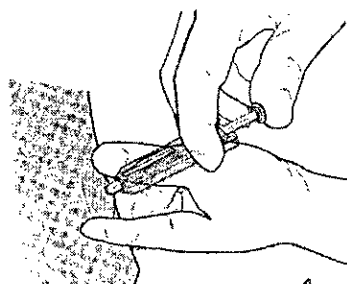


Los lugares más adecuados para ponerse la inyección son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si la inyección se la pone otra persona, también se la puede poner en la parte posterior de los brazos como muestra la imagen.

Puede cambiar de zona de inyección si observa enrojecimiento o hinchazón de la zona.

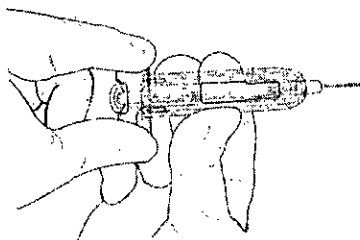
¿Cómo ponerse la inyección?

1. Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol y pellizquela (sin apretar) entre el pulgar y el índice.
2. Inserte totalmente la aguja en la piel como le ha enseñado su médico o enfermero.
3. Inyecte la dosis prescrita subcutáneamente como lo ha indicado su médico o enfermero.
4. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante, manteniendo la piel pellizcada en todo momento hasta que la jeringa esté vacía.

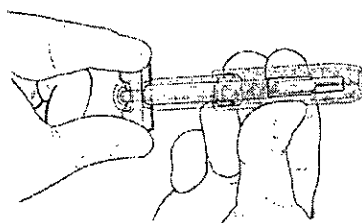


5. Retire la aguja y suelte la piel.

6. Con la **aguja apuntando a la dirección contraria a usted**, sostenga la jeringa por el soporte de plástico transparente con una mano.



7. Suavemente deslice la guarda de seguridad sobre la aguja y asegure que esté sellada. No agarre la guarda de seguridad muy firmemente mientras que deslice sobre la aguja.



NO ponga el protector de aguja sobre la aguja.

8. Si observa un resto de sangre, puede retirarla suavemente con un poco de algodón o una gasa. No frote el lugar de inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un vendaje.
9. Utilice cada jeringa para una sola inyección. No use el resto de Neupogen que haya podido quedar en la jeringa.

Recuerde: Si tiene algún problema, no dude en pedir ayuda y consejo a su médico o enfermero.

Deshacerse de las jeringas usadas

- **No vuelva a poner la cubierta protectora en las agujas ya usadas.**
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.
- **Las jeringas usadas deben eliminarse** acuerdo con la normativa local. Pregunte a su médico como eliminar los medicamentos que ya no se necesitan. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO No: 39420

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Importado y distribuido en Argentina por:

Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2449 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires, Argentina

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 - I.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.
IF 2018-46902465-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO NEUPOGEN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 19:15:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 19:15:58 -03:00