



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

DISPOSICIÓN N°

13968

BUENOS AIRES,

22 DIC. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005018-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AMGEN MANUFACTURING LIMITED, representada en Argentina por LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto NEUPOGEN / FILGRASTIM, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, FILGRASTIM 30 MU / 0,5 mL, autorizados por el Certificado N° 39.420.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 611 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

GP
1004



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

DISPOSICIÓN N°

13968

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de rótulos fojas 638 a 646, desglosándose fojas 638 a 640; prospectos, fojas 557 a 637, desglosándose fojas 557 a 583 e Información para pacientes fojas 515 a 556, desglosándose fojas 515 a 528; para la Especialidad Medicinal denominada NEUPOGEN / FILGRASTIM, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, FILGRASTIM 30 MU / 0,5 mL, propiedad de la firma AMGEN MANUFACTURING LIMITED, representada en Argentina por LABORATORIO VARIFARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.420 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición

UP
MORA



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

DISPOSICIÓN N°

13968

conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-005018-16-9

DISPOSICIÓN N°

mel

13968


Dr. ROBERTO MEJE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP

MP



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

13968
22 DIC. 2016

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. EFECTOS 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. Éstas pueden extraerse de usted mismo o de un donante. Las células madre regresarán a la médula ósea y producirán glóbulos;

Firma Silvana A. Gosis
M.P. 12151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

MCS

13968



- 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 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).
- tiene signos de alergia repentinos incluyendo sarpullido, picazón o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, respiración ruidosa o problemas al respirar, estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica severa.
- experimenta hinchazón en su cara o tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o nota que orina menos de lo usual.

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 investigara las razones del porqué, incluyendo si usted ha desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de filgrastim.

Su médico puede querer supervisarle 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

Farma. Stryna A. Gosis
M.N. 17151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Mos



13968

Neupogen pertenece a un grupo de productos que estimulan la producción de glóbulos blancos. El profesional de la salud que le atienda 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;
- 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 no debería tener ningún efecto sobre su capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, es aconsejable que espere y observe cómo reacciona después de la administración de Neupogen antes de conducir o utilizar maquinarias.

Neupogen contiene sodio y sorbitol

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 (E420), si su médico le ha dicho que presenta reacción a ciertos azúcares, póngase en contacto con su médico antes de utilizar este medicamento.

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.

Farm. Siringa A. Gosis
M.N. 12151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



13968

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 deberá 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). La hipersensibilidad es frecuente en pacientes con cáncer;
- si tiene tos, fiebre y dificultades respiratorias (disnea) ya que podrían ser signos de un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). SDRA es poco frecuente en pacientes con cáncer;
- 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);
- 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 que ocurre poco frecuentemente (que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) 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;

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

102

13968



- si usted experimenta lesión de riñón (glomerulonefritis). Lesión de riñón se ha visto en pacientes que recibieron Neupogen. Comuníquese con su médico de inmediato si usted experimenta hinchazón en su cara o tobillos, sangre en su orina u orina de color marrón o si nota que orina menos de lo usual.

Un efecto adverso muy 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 se observa muy frecuentemente un aumento en los glóbulos blancos de la sangre (leucocitosis) y una disminución de las plaquetas reduciéndose la capacidad de coagulación de la 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 (observados en más de 1 de cada 10 personas que utilizan Neupogen):

en pacientes con cáncer

- cambios en los parámetros bioquímicos de la sangre
- aumento de ciertas enzimas de la sangre
- disminución del apetito
- dolor de cabeza
- dolor en la boca y garganta (dolor orofaríngeo)
- tos
- diarrea
- vómitos
- estreñimiento
- náuseas
- erupción cutánea
- debilitamiento o pérdida de cabello inusual (alopecia)
- dolor en los músculos o en los huesos (dolor músculo-esquelético)
- debilidad generalizada (astenia)
- cansancio (fatiga)
- inflamación e hinchazón de la mucosa digestiva que va de la boca al ano (inflamación de la mucosa)
- dificultad para respirar (disnea)
- dolor

en donantes sanos de células madre

- disminución de las plaquetas reduciéndose la capacidad de coagulación de la sangre (trombocitopenia)
- aumento de los glóbulos blancos de la sangre (leucocitosis)
- dolor de cabeza
- dolor en los músculos o en los huesos (dolor músculo-esquelético)

Farm. Sylvia A. Gosis
M.M. 42151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vanifarma S.A.

en pacientes con neutropenia crónica grave

- aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia)
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- cambios en los parámetros bioquímicos de la sangre
- aumento de ciertas enzimas de la sangre
- dolor de cabeza
- hemorragias nasales (epistaxis)
- diarrea
- aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia)
- erupción cutánea
- dolor en los músculos o en los huesos (dolor músculo-esquelético)
- dolor en las articulaciones (artralgia)

en pacientes con VIH

- dolor en los músculos o en los huesos (dolor músculo-esquelético)

Efectos adversos frecuentes (observados en más de 1 de cada 100 personas que utilizan Neupogen):

en pacientes con cáncer

- reacción alérgica (hipersensibilidad al fármaco)
- tensión arterial baja (hipotensión)
- dolor al orinar (disuria)
- dolor en el pecho
- toser sangre (hemoptisis)

en donantes sanos de células madre

- aumento de ciertas enzimas de la sangre
- dificultad para respirar (disnea)
- aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia)

en pacientes con neutropenia crónica grave

- ruptura del bazo
- disminución de las plaquetas reduciéndose la capacidad de coagulación de la sangre (trombocitopenia)
- cambios en los parámetros bioquímicos de la sangre
- inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)
- debilitamiento o pérdida de cabello inusual (alopecia)
- 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)
- sangre en la orina (hematuria)
- dolor en el lugar de la inyección
- daño a los pequeños filtros dentro de sus riñones (glomerulonefritis)

en pacientes con VIH

- aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia)

Efectos adversos poco frecuentes (observados en más de 1 de cada 1000 personas que utilizan Neupogen):

en pacientes con cáncer

- ruptura del bazo

Farm. Silvina A. Gosis
M.P. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Verifarma S.A.



- aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia)
- dolor intenso en los huesos, pecho, intestino o articulaciones (crisis de células falciformes)
- rechazo de la médula ósea trasplantada contra los propios tejidos (enfermedad de injerto contra el huésped)
- dolor e hinchazón en las articulaciones, similar a la gota (pseudogota)
- inflamación grave de los pulmones que causa dificultad para respirar (síndrome de distrés respiratorio agudo)
- 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)
- úlceras dolorosas de color rojo oscuro en las extremidades y, a veces, la cara y el cuello que cursan con fiebre (síndrome de Sweet)
- inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)
- empeoramiento de la artritis reumatoide
- cambio inusual en la orina
- daño en el hígado causado por una obstrucción en las venas pequeñas del hígado (enfermedad venoclusiva)
- sangrado del pulmón (hemorragia pulmonar)
- un cambio en la forma que el cuerpo regula los fluidos corporales que puede causar hinchazón
- daño a los pequeños filtros dentro de sus riñones (glomerulonefritis)

en donantes sanos de células madre

- ruptura del bazo
- dolor intenso en los huesos, pecho, intestino o articulaciones (crisis de células falciformes)
- reacción alérgica repentina que ponga en peligro la vida (reacción anafiláctica)
- cambios en los parámetros bioquímicos de la sangre
- sangrado en los pulmones (hemorragia pulmonar)
- tos con sangre (hemoptisis)
- radiografías anormales de los pulmones (infiltración pulmonar)
- falta de absorción de oxígeno en los pulmones (hipoxia)
- aumento de ciertas enzimas de la sangre
- empeoramiento de la artritis reumatoide
- daño a los pequeños filtros dentro de sus riñones (glomerulonefritis)

en pacientes con neutropenia crónica grave

- dolor intenso en los huesos, pecho, intestino o articulaciones (crisis de células falciformes)
- exceso de proteína en la orina (proteinuria)

en pacientes con VIH

- dolor intenso en los huesos, pecho, intestino o articulaciones (crisis de células falciformes)

Efectos adversos no conocidos (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- daño a los pequeños filtros dentro de sus riñones (glomerulonefritis)

5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12/51 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

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 "Vence" 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.
*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 recomiende 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 at 0800-333-1234"*

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO No: 39420

13968



Directora Técnica: Silvina 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: XX/XX/XXXX

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.

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.**

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 2151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

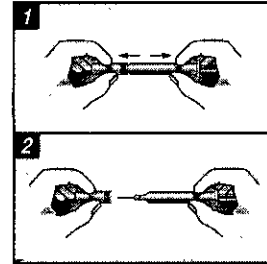
MGA

- Busque una superficie limpia, cómoda y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

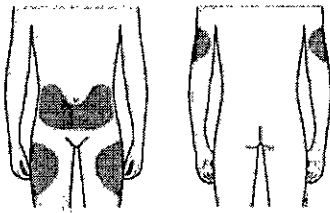
¿Cómo preparo mi inyección de Neupogen?

Antes de inyectarse Neupogen, debe hacer lo siguiente:

- 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.
- No toque la aguja ni empuje el émbolo.
- 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.
- 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?

- Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol y pellízquela (sin apretar) entre el pulgar y el índice.
- Inserte totalmente la aguja en la piel como le ha enseñado su enfermero o médico.
- Empuje el émbolo con una presión lenta y constante, manteniendo la piel pellizcada en todo momento hasta que la jeringa esté vacía.
- Retire la aguja y suelte la piel.
- 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.
- 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

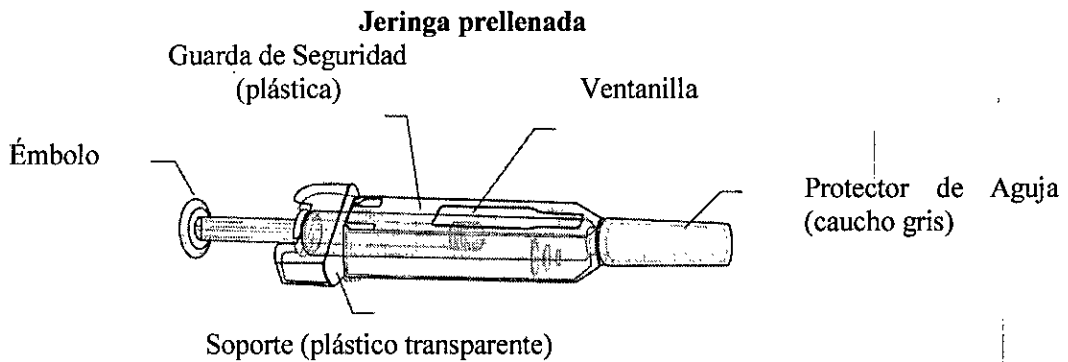
- No vuelva a poner la cubierta protectora en las agujas ya usadas, ya que podría pincharse accidentalmente.
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Las jeringas no deben tirarse en la basura del hogar. Su médico sabrá cómo deshacerse de las jeringas usadas o que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

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vanfarma S.A.

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.

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

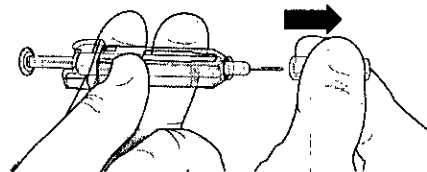
¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Neupogen?

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.

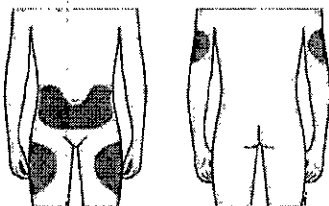
¿Cómo preparo mi inyección de Neupogen?

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?



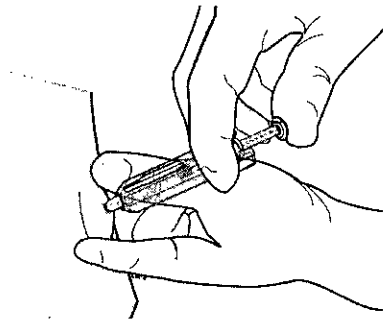
Los lugares más adecuados para ponerse la inyección son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si la inyección se la pone otra persona, también se la puede poner en la parte posterior de los brazos como muestra la imagen.

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

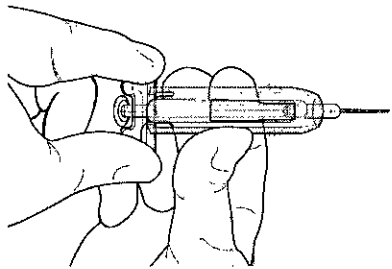
¿Cómo ponerse la inyección?

[Handwritten Signature]
 Ferrn, Silvina A. Gosis
 M.N. 12151 - M.P. 14606
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

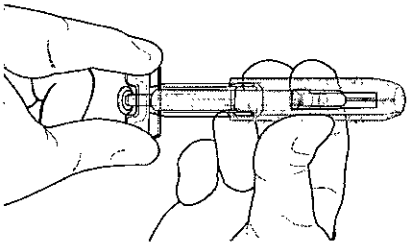
1. Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol y pellizquela (sin apretar) entre el pulgar y el índice.
2. Inserte totalmente la aguja en la piel como le ha enseñado su médico, o enfermero.
3. Inyecte la dosis prescrita subcutáneamente como lo ha indicado su médico o enfermero.
4. Empuje el émbolo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

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Mesa



13968

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 como 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.

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 17.151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

MOR

AMGEN®

PROYECTO DE ROTULO

 **VARIFARMA**
Compromiso con la calidad

123123 03 1231 11 1231
1238

TEXTO PARA CARTÓN NEUPOGEN ARGENTINA

Neupogen®
Filgrastim
30 MU/0,5 mL

13908

Solución inyectable
Concentrado para solución para infusión
s.c./infusión i.v.
1 jeringa prellenada monodosis con 0,5 mL

<Logos>

Fórmula: Cada jeringa prellenada contiene 30 MU (300 mcg) de filgrastim en 0,5 mL (0,6 mg/mL), ácido acético glacial, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para inyectables.

Vía de Administración: subcutánea o intravenosa

Este medicamento sólo debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin nueva receta.

Almacenar a temperatura entre 2 y 8°C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Posología, contraindicaciones, advertencias y modo de empleo: ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

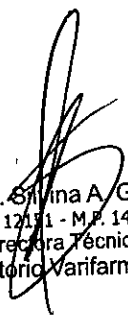
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 39420

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Importado y distribuido en Argentina por:
Laboratorio Varifarma S.A.,
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires, Argentina

Elaborado en Estados Unidos por:
Amgen Manufacturing Limited


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12111 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

A_Text List Neupogen Argentina v 3

M000

AMGEN®

Road 31 Km 24.6,
Juncos, 00077
Puerto Rico

PROYECTO DE ROTULO

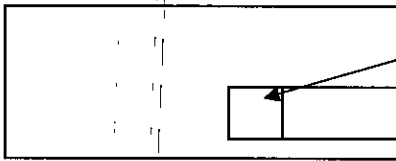
VARIFARMA
Compromiso con la calidad

FOLIO
628

13968

Lote:
Vto.:

(Código de producto perforado para reintegro de asistencia social y número de GTIN.)



Neupogen®
1 jeringa prellenada
30 MU/0,5 mL
XXXXXX

TEXTO PARA ETIQUETA DE LA JERINGA DE NEUPOGEN ARGENTINA

Neupogen®
Filgrastim
30 MU/0,5 mL
s.c./infusión i.v.

300 mcg de filgrastim en 0,5 mL (0,6 mg/mL)

Certificado Nº: 39420

<Logos>

Lote:
Vto.:

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12751 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

AVA



PROYECTO DE ROTULO



13968

TEXTO PARA PARA TOPBWEB DE LA JERINGA NEUPOGEN ARGENTINA

Neupogen®
Filgrastim
30 MU/0,5 mL

Solución inyectable
Concentrado para solución para infusión
s.c./infusión i.v.
1 jeringa prellenada monodosis con 0,5 mL

Fórmula: Cada jeringa prellenada contiene 30 MU (300 mcg) de filgrastim en 0,5 mL (0,6 mg/mL), ácido acético glacial, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para inyectables.

Almacenar a temperatura entre 2 y 8°C.

Posología, contraindicaciones, advertencias y modo de empleo: ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 39420

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Importado y distribuido en Argentina por:
Laboratorio Varifarma S.A.

<Logos>

Lote:
Vence:

Farma. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 / N.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

100



Neupogen®

Filgrastim

Solución Inyectable

Concentrado para Solución para Infusión

30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada

13968

Fabricado en los Estados Unidos

Venta Bajo receta archivada

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 ingles*).

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. Sylvania A. Gosis
M.N. 2157 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

13968

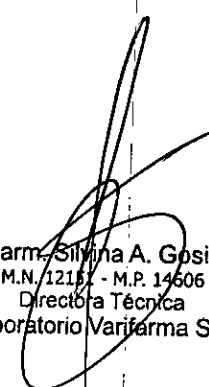
El factor estimulante de las colonias de granulocitos humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Neupogen contiene r-metHuG-CSF (filgrastim) que aumenta considerablemente la cuenta de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas, 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 y de la neutropenia febril. La administración de Neupogen 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.


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12157 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

MAR

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)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio Europeo Retrospectivo (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio Internacional Retrospectivo (2006)	1995-2000 ^b	2110	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.

POSOLOGÍA 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 macrófagos) y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de

Farm. Silvia Gosis
Laboratorio Varifarma S.A.

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.

Quimioterapiacitotóxica

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 Absoluta de Neutrófilos (CAN)	Ajuste de la Dosis de Neupogen
> 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos	Disminuir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día
Si la CAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos más.	Suspender Neupogen
Si el CAN desciende a < 1,0 x 10 ⁹ /L durante el tratamiento, aumentar la dosis según los pasos arriba indicados.	

CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

Método de Administración

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 2731 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vianfarma S.A.

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 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 esté haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período 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 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 ó 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.

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 1215 - M.B. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU^r (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 ≤ 24 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

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vanifarma S.A.

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.

Usopediátrico 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 "Composición Cualitativa y Cuantitativa".

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO

Neupogen no debe aplicarse para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Neupogen no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

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.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenecidad. La frecuencia de generación de anticuerpos en contra de filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamientos biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas

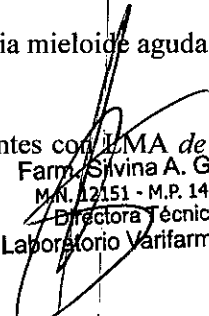
El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mielóide 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 mielóide crónica en transformación blástica del de leucemia mielóide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mielóide 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) e inv(16)).


 Farm. Silvana A. Gosis
 M.N. 12151 - M.P. 14606
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

13968

Otras precauciones especiales

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen durante más de 6 meses.

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

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos (ver sección "Reacciones Adversas").

Han habido reportes de glomerulonefritis en pacientes tratados con filgrastim y pegfilgrastim. En general, estos acontecimientos de glomerulonefritis se han resuelto posterior a la reducción en la dosis o suspensión ya sea, de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda la monitorización de análisis de orina.

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

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

Cuentas leucocitarias de $100 \times 10^9/L$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes recibiendo Neupogen en dosis superiores a 0,3 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. Sin embargo, durante el periodo de administración de Neupogen para 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 $70 \times 10^9/L$.

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).

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 para evitar la trombocitopenia y la anemia.

Sanofi-Sintelabo S.A.
M.N. 12117 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vanifarma S.A.

102

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 interpreten 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 mielosupresora) 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 mielosupresora 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 de 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 requieran el soporte de células progenitoras.

100

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.

Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen. Por lo tanto, la cuenta de plaquetas debe controlarse de manera cercana.

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.

Debe suspenderse la administración de Neupogen o reducirse la dosis si la cuenta de leucocitos supera los $70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSF 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 clona 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.



Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donadores sanos (y pacientes), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen alíptico, ultrasonido). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en los donadores y pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro.

En donadores sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

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

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre células progenitoras hematopoyéticas periféricas alogenas 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

Biometría hemática

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Neupogen. La cuenta plaquetaria debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con una cuenta de plaquetas persistentemente $< 100.000/mm^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Neupogen de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

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 anomalías, 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 anomalías 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.

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 1215, Infecciones
Directora Técnica
Laboratorio Vartarfa S.A.

Moa

Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor en el extremo del hombro.

13968

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen. Treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Neupogen y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

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

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Neupogen. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

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 2-3 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.

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes

Farm. Sylvia A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Mora



Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Neupogen. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de Neupogen en pacientes con anemia de células falciformes.

Entodoslospacientes

13968

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 30 MU en jeringa prellenada 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

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

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 la 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 la seguridad").

Datos preclínicos sobre seguridad

Filgrastim fue evaluado en estudios 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 de 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 tóxico 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.

Farm. Sinyra A. Gosis
M.N. 12151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

MAR



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 µg/kg/día, que correspondió a la exposición sistémica de aproximadamente 3 a 5 veces la exposición observada en pacientes tratados con la dosis clínica.

13968

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

En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor músculo-esquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en 10% de los pacientes y de forma grave en 3%.

También se ha notificado enfermedad de injerto contra el huésped (ver sección c abajo).

En la movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor músculo-esquelético. En donantes se ha observado leucocitosis, trombocitopenia tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Neupogen fueron dolor óseo, dolor músculo-esquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Neupogen han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) el Síndrome de Fuga Capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en donadores sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos; (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso" y la subsección C de la sección "Reacciones adversas").

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideraron consistentemente relacionadas con la administración de Neupogen fueron el dolor músculo-esquelético, dolor óseo y mialgia.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas 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. Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Farm. Silyna A. Gosjs
M.N. 12151 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



Clasificación MedDRA por Órgano o Sistema	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)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica ^a Esplenomegalia ^{a,c} Crisis de células falciformes ^a		13968
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento ^a	Enfermedad del injerto contra el huésped ^b		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Deshidrogenasa láctica elevada en sangre Disminución del apetito ^a		Pseudogota ^a		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva ^d Alteración en el volumen de los fluidos Síndrome de fuga capilar ^a		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo ^a Tos ^a Disnea	Hemoptisis ^c	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Insuficiencia respiratoria ^a Edema pulmonar ^a Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración pulmonar ^a Hemorragia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^a Vómitos ^a Estreñimiento ^a Náusea ^a				
Trastornos hepato biliares	Gamma-glutamil transferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^a Alopecia ^a		Síndrome de Sweet Vasculitis cutánea ^a		Farm. Silvina A. Gosis M.N. 12151 M.P. 14606 Directora Técnica Laboratorio Varifarma S.A.

MOR

Clasificación MedDRA por Órgano o Sistema	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)
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor músculo-esquelético ^c		Exacerbación de artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Anormalidad urinaria Glomerulonefritis		13968
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia ^a Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Dolor ^a	Dolor torácico ^a			

^a Ver sección c

^b Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver sección c)

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor músculo-esquelético, dolor torácico músculo-esquelético, cervicalgia

^d Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de células hematopoyéticas de sangre periférica en la experiencia postcomercialización

^e Casos observados en el entorno del ensayo clínico

En donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas

Clasificación MedDRA por Órgano o Sistema	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)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a Leucocitosis ^a	Esplenomegalia ^a	Ruptura esplénica ^a Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidrogenasa láctica elevada en sangre	Hiperuricemia (Ácido úrico elevado en sangre)		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ^a		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		
Trastornos hepato biliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada		

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12257 M.P. 14606
Directora Técnica

Laboratorio Varifarma S.A.

Clasificación MedDRA por Órgano o Sistema	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)
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor músculo-esquelético ^b		Exacerbación de artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

43968

^a Ver sección c

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor músculo-esquelético, dolor torácico músculo-esquelético, cervicalgia

Pacientes con NCG

Clasificación MedDRA por Órgano o Sistema	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)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia ^a Anemia	Ruptura esplénica ^a Trombocitopenia ^a	Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Deshidrogenasa láctica elevada en sangre				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea				
Trastornos hepato-biliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor músculo-esquelético ^b Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Glomerulonefritis	Proteinuria		

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vanifarma S.A.

Clasificación MedDRA por Órgano o Sistema	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)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Dolor en el sitio de inyección			13968

^a Ver sección c

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor músculo-esquelético, dolor torácico músculo-esquelético, cervicalgia

Pacientes con VIH

Clasificación MedDRA por Órgano o Sistema	Reacciones Adversas					Se desconoce (no pueden ser estimadas con los datos disponibles)
	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)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia ^a	Crisis de células falciformes ^a			
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor músculo-esquelético ^b					
Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis

^a Ver sección c

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor músculo-esquelético, dolor torácico músculo-esquelético, cervicalgia

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

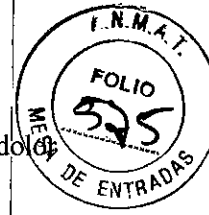
Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos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

En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Neupogen no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos estudios clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Neupogen/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náusea y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución de dosis

Farm. Sylvania S.A.
M.N. 12157/P.P. 14806
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

MOS



apetito), inflamación de mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia postcomercialización, 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 frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

43908

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los estudios clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser fatales (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

Tras la administración de filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

En estudios clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o en la administración de dosis subsecuentes. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras la re-exposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Neupogen en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes o rasgos de anemia de células falciformes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso"). La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Neupogen. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

Mobilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas en donantes sanos

Se han notificado casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

Se han notificado reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

La exacerbación de síntomas de artritis se ha observado con baja frecuencia.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos > 50 x 10⁹/L) en 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/L) en 35% de los donantes después de la administración de filgrastim y de los procesos de leucocitaféresis (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

En pacientes con NCG

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en algunos casos, ruptura esplénica y trombocitopenia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 121572-1-1966
Dirección General de Regulación y Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
Secretaría de Salud
Asesorías para el

MCA



Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Neupogen y ocurriendo típicamente en menos del 2% de los pacientes con NCG, fueron reacción en el sitio de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

13968

En pacientes con VIH

La esplenomegalia se reportó relacionada al tratamiento con Neupogen en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la evaluación física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno debió someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA la presentan en una variedad de grados, no está clara su relación con el tratamiento con Neupogen (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para el uso").

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 músculo-esquelético, 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 han 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 NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Neupogen. La frecuencia se estima como "frecuente" con base a los datos de los ensayos clínicos.

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 Gutierrez:

Teléfono: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas:

Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Farm. Sylvia A. Gosis
M.N. 12157 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

MOA



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".

13968

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 prellenada 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%.

Farm. Silyria A. Gosis
M.N. 12351 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



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.

43968

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.
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.**

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Verifarma S.A.

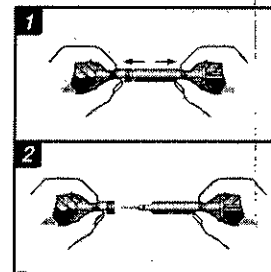
9. Busque una superficie limpia, cómoda y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

43968

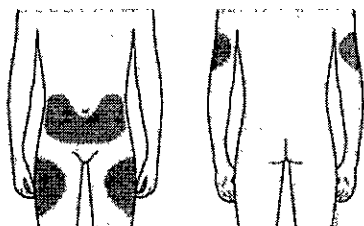
¿Cómo preparo mi inyección de Neupogen?

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.

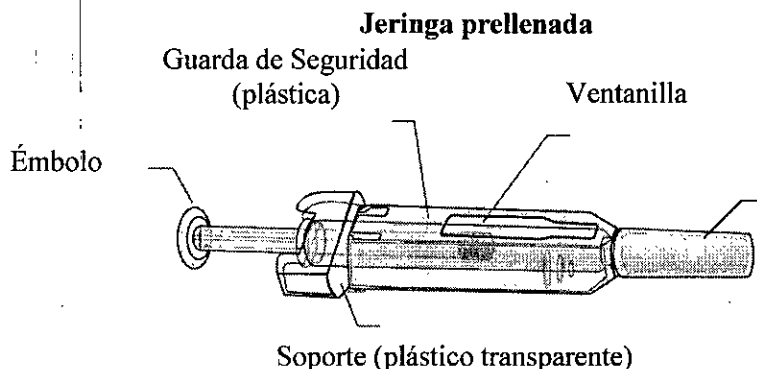
Instrucciones para inyectar con la jeringa prellenada de Neupogen con guarda manual

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.

Farm. Silvana A. Goss
M.N. 22751 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

M. G. A.

Jeringa prellenada de Neupogen con guarda manual



Protector de Aguja (caucho gris) 93968

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.**

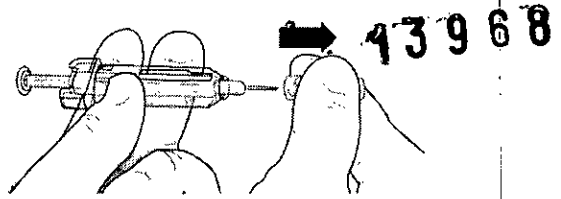
Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vanifarma S.A.

7. Busque una superficie limpia, cómoda y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

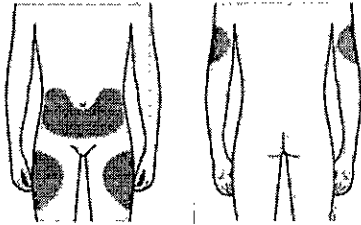
¿Cómo preparo mi inyección de Neupogen?

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?

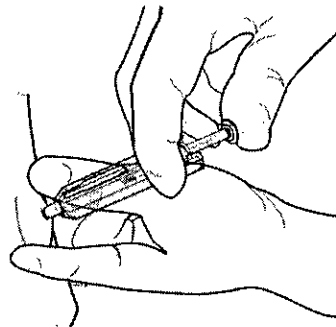


Los lugares más adecuados para ponerse la inyección son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si la inyección se la pone otra persona, también se la puede poner en la parte posterior de los brazos como muestra la imagen.

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

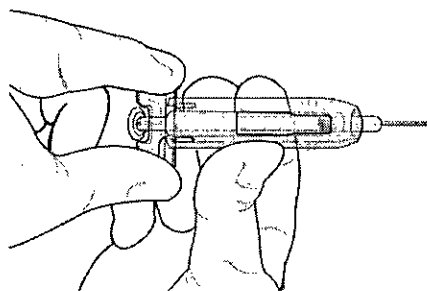
¿Cómo ponerse la inyección?

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.

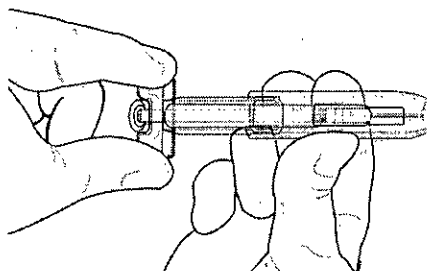


5. Retire la aguja y suelte la piel.

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.



13968

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 ayudaran 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 Gosis – Farmacéutica.

Importado y distribuido en Argentina por:
Laboratorio Varifarma S.A.,
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires, Argentina

Elaborado en Estados Unidos por:
Amgen Manufacturing Limited

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 47181 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Road 31 Km 24.6
Juncos, 00077
Puerto Rico

Fecha de Última Revisión: XX/XX/XXXX



13968

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151-M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.