



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

DISPOSICIÓN N°

0749

BUENOS AIRES, 01 FEB 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-024168-10-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NEUPOGEN / FILGRASTIM autorizado 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.

Que a fojas 111 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:



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

DISPOSICIÓN N°

0749

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de **prospectos de fojas 29 a 85** para la Especialidad Medicinal denominada NEUPOGEN / FILGRASTIM propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I 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; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-024168-10-3

DISPOSICION N°

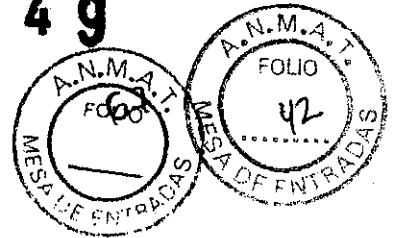
99

0749

[Firma]
**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

0749

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)



NEUPOGEN®
FILGRASTIM
Roche

Jeringas prellenadas con: 10 MU/0,5 ml, 30 MU/0,5 ml y 48 MU/0,5 ml solución inyectable
Viales con: 30 MU/1 ml y 48 MU/1,6 ml solución inyectable

Expendio bajo receta
Industria Suiza

Composición

Principio activo: Filgrastim, factor recombinante humano estimulante de las colonias de granulocitos, con radical metionina (r.metHuCSF-CSF), producido a partir de *Escherichia coli* K12.

El filgrastim es una proteína no glucosilada muy purificada, constituida por 175 aminoácidos. Se obtiene por técnicas de biotecnología a partir de una cepa de laboratorio de la bacteria *Escherichia coli*, genéticamente modificada mediante adición de un gen que codifica el factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF, del inglés "*granulocyte colony-stimulating factor*").

Cada jeringa prellenada con 0,5 ml de solución inyectable contiene 10MU (= 100µg) de filgrastim.

Cada jeringa prellenada con 0,5 ml de solución inyectable contiene 30 MU (= 300 µg) de filgrastim.

Cada jeringa prellenada con 0,5 ml de solución inyectable contiene 48 MU (= 480 µg) de filgrastim.

Cada vial con 1 ml de solución inyectable contiene 30 MU (= 300 µg) de filgrastim.

Cada vial con 1,6 ml de solución inyectable contiene 48 MU (= 480 µg) de filgrastim.

Excipientes: Solución amortiguadora de acetato sódico (pH 4,0), sorbitol, polisorbato 80, agua para inyectables.

Acción terapéutica

Factor de crecimiento hematopoyético.

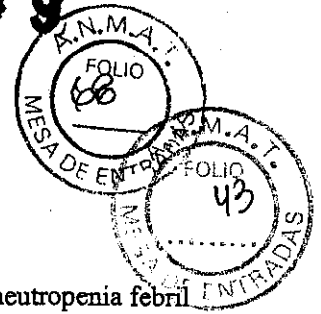
[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.135.557
FARMACÉUTICA

[Signature]
Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I.: 11.960.966
APODERADO

[Signature]
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.135.557
APODERADA

0749



Indicaciones

Quimioterapia citotóxica convencional

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica para una patología maligna (con excepción de las leucemias mieloides crónicas y de los síndromes mielodisplásicos), y para reducir la duración de la neutropenia y de sus secuelas clínicas en los pacientes que reciben terapia mielosupresora seguida de trasplante de médula ósea (TMO) y que presentan riesgo incrementado de neutropenia severa prolongada.

La seguridad y la eficacia de Neupogen son similares en el adulto y en el niño sometidos a quimioterapia citotóxica.

Movilización de hemocitoblastos en sangre periférica

Neupogen está indicado también para la movilización autógena de células progenitoras hacia la sangre periférica (PBPC) o después de la quimioterapia mielosupresora, así como la movilización alógena de PBPC hacia la sangre periférica (en donantes sanos).

Neutropenia crónica severa

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

Infección por el VIH

Neupogen está indicado para el tratamiento de las neutropenias persistentes (recuento de neutrófilos inferior o igual a $1 \times 10^9/l$), en los pacientes infectados por el VIH en un estadio avanzado, a fin de reducir el riesgo de infección bacteriana cuando las otras opciones destinadas a reducir la neutropenia son inadecuadas.

Características farmacológicas -- Propiedades

Grupo farmacoterapéutico: Factor de crecimiento hematopoyético (citoquinas).

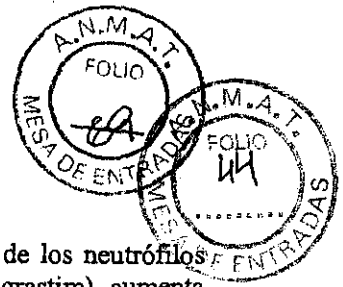
Código ATC: L03A A02

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 16.139.957
FARMACÉUTICA

[Signature]
Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

[Signature]
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 16.139.957
APODERADA



Acción farmacológica

El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y la liberación de los neutrófilos funcionales a partir de la médula ósea. Neupogen, que contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), aumenta considerablemente la cifra de neutrófilos en sangre periférica en las 24 horas posteriores a su administración por vía parenteral, con un incremento mínimo del número de monocitos. En algunos pacientes con neutropenia crónica grave, filgrastim induce asimismo un leve aumento del número de eosinófilos y basófilos circulantes respecto de los valores basales: algunos de estos pacientes pueden presentar eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento.

Con la posología recomendada, el aumento del porcentaje de neutrófilos es dosis-dependiente. Los neutrófilos producidos en respuesta a filgrastim poseen funciones normales o activadas como lo demuestran las pruebas de función quimiotáctica o fagocítica. Una vez finalizado el tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes disminuye en un 50% en 1 a 2 días y se normaliza en un plazo de 1-7 días.

El empleo de filgrastim en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica reduce de manera significativa la incidencia, la gravedad y la duración tanto de la neutropenia como de los episodios febriles asociados. El tratamiento con filgrastim disminuye notablemente la duración de las neutropenias febriles, la utilización de antibióticos y el tiempo de hospitalización después de la quimioterapia de inducción para una leucemia mielógena aguda o después de quimioterapia mielosupresora seguida de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre e infecciones documentadas no se redujo en estas condiciones. La duración de la fiebre no disminuyó en los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora seguida de trasplante de médula ósea.

La administración de filgrastim, ya sea en forma aislada o después de la quimioterapia, moviliza las células progenitoras de la médula hacia la sangre periférica. Estas células progenitoras autólogas pueden ser recogidas por leucaféresis y reinyectadas después de una cura de quimioterapia con grandes dosis, con o sin trasplante de médula ósea asociado. La infusión de células progenitoras acelera la recuperación hematopoyética, al reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que recibieron células progenitoras obtenidas después de la movilización con Neupogen tienen una reconstitución hematológica significativamente más rápida con, en particular, un intervalo más breve de recuperación plaquetaria, no sostenido por transfusión de plaquetas, comparado con aquéllos que reciben un trasplante de médula ósea alogénico.

Utilización de filgrastim para la movilización de células progenitoras hacia la sangre periférica en los donantes sanos en vista de un alotransplante de células progenitoras.

En los donantes sanos, la dosis de 10 µg/día administrada por vía subcutánea durante 5 a 6 días consecutivos permite recolectar en la mayoría de los donantes una cantidad superior o igual a 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal del receptor después de dos leucaféresis.

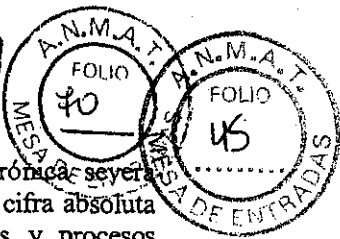
[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

[Signature]
Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I.: 11.960.966
APODERADO

[Signature]
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

0749



La utilización de filgrastim en los pacientes, niños o adultos, con neutropenia crónica severa (neutropenia congénita severa, cíclica e idiopática) induce un aumento sostenido de la cifra absoluta de neutrófilos en la circulación periférica y disminuye el número de infecciones y procesos relacionados.

En los pacientes infectados con el VIH, la utilización de filgrastim permite restaurar y conservar un porcentaje normal de neutrófilos permitiendo la administración, con dosis previstas, de los medicamentos antivirales y/o otros medicamentos mielosupresores. No hay evidencias de que los pacientes con infección por VIH tratados con Neupogen manifiesten un incremento de la replicación viral del VIH.

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

Farmacocinética

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 8-16 horas después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 ml/kg.

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

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

Posología y formas de administración

Después de quimioterapia citotóxica

La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día.

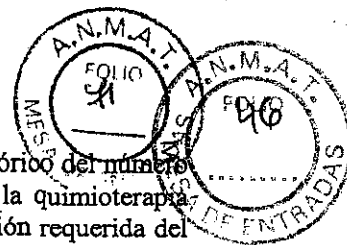
La primera inyección de Neupogen no debe ser administrada en un lapso menor de 24 horas después de finalizar la quimioterapia citotóxica. Neupogen debe administrarse diariamente por vía subcutánea o en infusión intravenosa de 30 minutos. La solución de Neupogen debe ser diluida en una solución de glucosa al 5%. En la mayoría de los casos se prefiere la vía subcutánea. Según los resultados de un estudio con dosis única, la administración por vía intravenosa reduce la duración del efecto de Neupogen. El significado clínico de estos datos después de administraciones múltiples no ha sido claramente establecido. La elección de la vía de administración debe realizarse en forma individual. En los ensayos clínicos randomizados, la dosis utilizada fue de 4 a 8,4 µg/kg/día (230 µg/m²/día), por vía subcutánea.


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I.: 11.960.966
APODERADO


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 17.336.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



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

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

Después de quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

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

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

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

Recuento de neutrófilos	Ajuste de la dosis de Neupogen
> $1 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU/kg/día
Si el recuento de neutrófilos absolutos sigue siendo mayor de $1 \times 10^9/l$ durante otros 3 días consecutivos	Suspender el tratamiento con Neupogen

Durante este período si el recuento de neutrófilos vuelve a descender por debajo de $1 \times 10^9/l$, la dosis de NEUPOGEN deberá ser aumentada según el esquema terapéutico descrito.

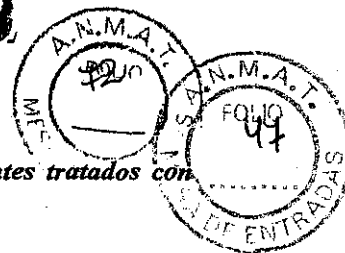
[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
FARMACÉUTICA

[Signature]
Dr. C. DANIEL CIRIACO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

[Signature]
LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.536.789

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

0749



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

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de PBPC en monoterapia es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día en infusión subcutánea continua de 24 horas o en una inyección s.c. diaria durante 5 a 7 días consecutivos. Para su administración en infusiones, Neupogen debe diluirse en 20 ml de solución glucosada al 5% (véase *Instrucciones de dilución*). A menudo son suficientes una o dos leucaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias pueden ser necesarias leucaféresis suplementarias. La dosis de Neupogen debe ser mantenida hasta la última leucaféresis.

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

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

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de PBPC en los donantes sanos es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día por vía subcutánea durante 4 a 5 días. Las leucaféresis deben comenzar el día 5 hasta el día 6 si es necesario, con el fin de recolectar una cantidad de 4×10^6 células CD34⁺ de peso corporal del receptor.

La seguridad y la eficacia de Neupogen no han sido evaluadas en donantes sanos menores de 16 años de edad o mayores de 60 años.

Neutropenia crónica severa (NCS)

Neutropenia congénita: La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día, por vía subcutánea en dosis única o en dosis fraccionadas.

Neutropenia idiopática o cíclica: La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, por vía subcutánea en dosis única o en dosis fraccionadas.

Ajuste de las dosis: Neupogen debe ser administrado todos los días mediante inyección subcutánea para aumentar y mantener las cifras medias de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9/l$. Cuando se obtiene respuesta, debe establecerse la dosis mínima efectiva para conservar este nivel. Se requiere una administración diaria a largo plazo para mantener un recuento adecuado de neutrófilos. Después de una o dos semanas de tratamiento, la dosis inicial puede duplicarse o disminuirse a la mitad según la respuesta del paciente. Por consiguiente, la dosis debe ser ajustada a cada caso individual cada una o dos semanas para mantener el recuento de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/l$ y $10 \times 10^9/l$.

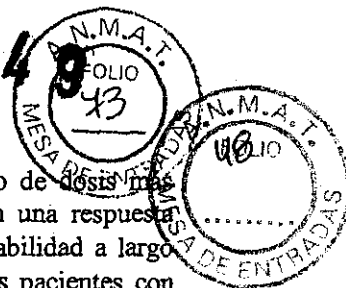
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.057
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

0749



En los pacientes con infecciones severas puede encararse un protocolo de aumento de dosis más rápido. Durante los ensayos clínicos, 97% de los pacientes respondedores tuvieron una respuesta completa con dosis menores o iguales a 24 $\mu\text{g/kg/día}$. No se ha establecido la tolerabilidad a largo plazo de la administración de Neupogen con dosis mayores de 24 $\mu\text{g/kg/día}$ en los pacientes con neutropenia crónica severa.

Consideraciones especiales

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

Los estudios clínicos con Neupogen han incluido un número reducido de pacientes ancianos. Por consiguiente, dado que no se ha realizado ningún estudio específico, resulta imposible efectuar recomendaciones posológicas especiales para este grupo de edad.

Utilización pediátrica en cancerología y en neutropenia crónica severa (NCS)

El 65% de los pacientes estudiados en los ensayos de NCS eran menores de 18 años de edad. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo etario, cuyos pacientes tenían en su mayoría neutropenia congénita. No se observaron diferencias en el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos tratados por neutropenia crónica severa. Los datos surgidos de los estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia de Neupogen son similares tanto en adultos como en niños que reciben quimioterapia citotóxica.

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

Pacientes infectados por VIH

Corrección de la neutropenia

La dosis inicial recomendada de Neupogen es de 0,1 MU (1 $\mu\text{g/kg/día}$) administrada diariamente por vía subcutánea puede ser aumentada en forma escalonada hasta 0,4 MU (4 $\mu\text{g/kg/día}$) hasta obtener y mantener una cifra normal y estable de neutrófilos (mayor de $2 \times 10^9/l$). Durante los ensayos clínicos, más de 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, alcanzando la corrección de la neutropenia en un promedio de 2 días.

En un número restringido de pacientes (menos del 10%) fue necesario administrar dosis de hasta 1 MU (10 $\mu\text{g/kg/día}$) para corregir la neutropenia.

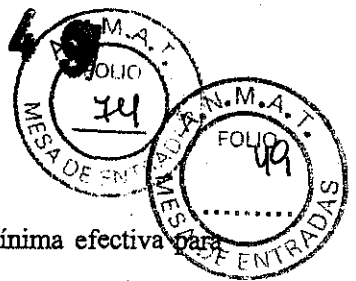

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 11.139.967
FARMACEÚTICA


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO


LUIS A. CRESTA
FARMACEÚTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.366.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 11.139.967
APODERADA

074



Mantenimiento de un recuento normal de neutrófilos

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

Ajuste de las dosis

Se recomienda ajustar la dosis inicial administrando día por medio una inyección subcutánea de 30 MU (300 µg)/día. Según la respuesta del paciente, se adecuará la posología con el fin de conservar el recuento promedio de neutrófilos en un valor superior a $2 \times 10^9/l$. Durante los ensayos clínicos, dosis de 30MU (300µg)/día, administradas de 1 a 7 días por semana, fueron necesarias para mantener la tasa de neutrófilos mayor de $2 \times 10^9/l$, con una frecuencia promedio de administración de 3 días por semana. Puede requerirse una administración prolongada para mantener la tasa de neutrófilos mayor de $2 \times 10^9/l$.

Instrucciones de dilución

En caso necesario, Neupogen puede diluirse en solución glucosada al 5%. Una vez diluido, Neupogen puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos; ahora bien, cuando la dilución se realiza correctamente, Neupogen es compatible con el vidrio y diversos plásticos, como el PVC, la poliolefina (un copolímero de polipropileno y polietileno) y el polipropileno.

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

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

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

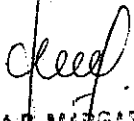
Neupogen no contiene conservantes. Dado el riesgo de posible contaminación microbiana, los viales y las jeringas prellenadas de Neupogen son de un solo uso. Toda solución no utilizada debe ser desechada después de la extracción de la dosis.

Contraindicaciones

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

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

Neupogen está también contraindicado en los pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann) con anomalías citogenéticas (véase Precauciones y advertencias).

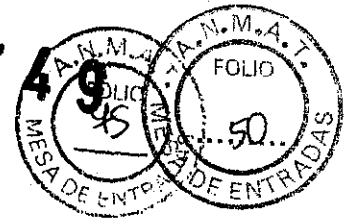

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
FARMACÉUTICA


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.326.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

074



Precauciones y advertencias

Crecimiento neoplásico

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

No se ha establecido aún la inocuidad ni la eficacia del tratamiento con Neupogen en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica. Neupogen no está indicado para estas patologías. Es preciso diferenciar con exactitud una transformación blástica de leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda (LMA).

Dado los escasos datos de tolerancia y de eficacia, Neupogen debe administrarse con precaución en los pacientes con LMA.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Neupogen en los pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo* menores de 55 años de edad y citogenética favorable.

Otras precauciones

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

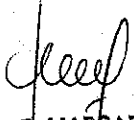
Estudios realizados con Neupogen en los pacientes con insuficiencia renal o hepática severas demuestran que los perfiles farmacocinético y farmacodinámico son similares a los observados en los sujetos normales, por lo que el ajuste de las dosis no es necesario en estas condiciones.

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

Pacientes tratados con quimioterapia citotóxica

Leucocitosis

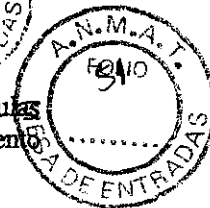
En menos del 5% de los pacientes tratados con dosis superiores a 0,3 MU (3 µg)/kg/día se han observado elevaciones del número total de leucocitos $\geq 100 \times 10^9/l$; no se ha descrito, sin embargo, ninguna reacción adversa directamente atribuible a este nivel de leucocitosis. No obstante, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con hiperleucocitosis, debe controlarse periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con Neupogen. Si pasado el mínimo teórico, el recuento de leucocitos supera el nivel de $50 \times 10^9/l$, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con Neupogen.


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
FARMACÉUTICA


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA



No obstante, en caso de administración de Neupogen en vista de una movilización de células progenitoras, el tratamiento con Neupogen debe suspenderse o la posología disminuirse si el recuento de leucocitos supera $70 \times 10^9/l$.

Riesgos asociados con la quimioterapia intensiva

Conviene actuar con extrema cautela cuando se administran a determinados pacientes dosis superiores a las recomendadas, ya que el efecto benéfico sobre la evolución tumoral no se ha demostrado en forma regular y la evolución de la quimioterapia puede implicar efectos tóxicos aumentados, en particular cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consultar la información referida a la quimioterapia utilizada).

El tratamiento con Neupogen en monoterapia no actúa sobre la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia citotóxica. Si se administran dosis más elevadas de quimioterapia se acrecientan los riesgos de trombocitopenia y anemia. Por esta razón, se recomienda controlar en forma periódica el recuento plaquetario y el valor hematócrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales durante la administración de una quimioterapia que se sabe produce trombocitopenia. Se ha demostrado que el empleo de células progenitoras movilizadas por Neupogen disminuye la intensidad y la duración de la trombocitopenia vinculada con quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

Otras precauciones especiales

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en los pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al tratamiento puede atenuarse en los pacientes que manifiestan una reducción de los precursores de los neutrófilos (por ejemplo, en los pacientes sometidos a radioterapia extensa o quimioterapia prolongada).

No se han determinado los efectos de Neupogen en la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

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

Precauciones especiales para los pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

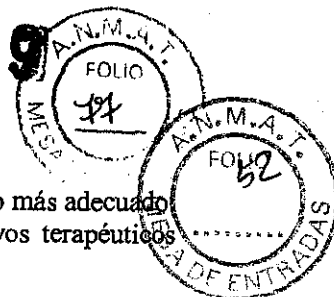
No existen estudios comparativos aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo o asociado con quimioterapia mielosupresora) en la misma población de pacientes. Dadas la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de los recuentos de células CD34⁺, resulta difícil cualquier comparación directa entre los distintos estudios.

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
FARMACÉUTICA

[Signature]
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

[Signature]
Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA



Por lo tanto, se hace también difícil establecer una recomendación sobre el método más adecuado. La elección del método de movilización debe realizarse de acuerdo con los objetivos terapéuticos globales para cada paciente.

Exposición previa a fármacos citotóxicos

Los pacientes sometidos previamente a quimioterapia mielodepresora intensiva pueden no presentar la suficiente movilización de PBPC como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado (células $CD34^+ \geq 2,0 \times 10^6/kg$) o aceleración de la recuperación plaquetaria.

Algunos fármacos citotóxicos son particularmente tóxicos para las células progenitoras y pueden disminuir su movilización. Ciertos fármacos, como el melfalano, la carmustina (BCNU) y el carboplatino, administrado durante períodos prolongados antes de la movilización pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, si resulta eficaz para la movilización de PBPC la administración de melfalano, carboplatino o carmustina junto con Neupogen. Cuando se prevé realizar un trasplante de PBPC conviene planificar precozmente un procedimiento de movilización de estas células en el esquema terapéutico del paciente. Debe prestarse especial atención al número de células progenitoras movilizadas en estos pacientes antes de administrar quimioterapia en altas dosis. Si el rendimiento resulta insuficiente, debe plantearse la posibilidad de recurrir a otras formas de tratamiento que no requieran aporte de células progenitoras.

Estimación del rendimiento

A la hora de estimar el rendimiento de las células progenitoras recogidas en los pacientes tratados con *NEUPOGEN*, debe prestarse especial atención al método de cuantificación. Los resultados de los análisis de citometría de flujo para determinar el número de células $CD34^+$ varían según el método utilizado, de modo que las recomendaciones basadas en estudios efectuados en otros laboratorios deben interpretarse con precaución.

El análisis estadístico de la relación existente entre el número de células $CD34^+$ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria después de la quimioterapia en altas dosis indica una relación compleja, pero continua.

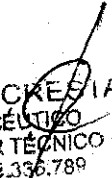
La recomendación de un rendimiento mínimo de células $CD34^+ \geq 2,0 \times 10^6/kg$ se basa en los datos publicados en la literatura que demuestran una reconstitución hematológica correcta. Los rendimientos de $CD34^+$ superiores a dicha cifra parecen estar relacionados con una recuperación más rápida; los inferiores, con una recuperación más lenta.

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

La movilización de PBPC no otorga ningún beneficio directo para los donantes sanos y debe ser encarada únicamente en el marco del trasplante alogénico de células progenitoras. La movilización de PBPC sólo debe ser considerada en los donantes que responden a los criterios clínicos y biológicos exigidos para la donación de células progenitoras, con atención especial para los valores hematológicos y las enfermedades infecciosas.

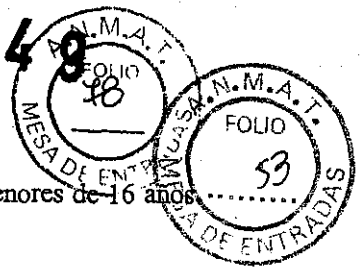

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.957
FARMACÉUTICA


Dr. C. DANIEL CIRIACO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I.: 11.960.966
APODERADO


LUIS A. CRESPO
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.356.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.957
APODERADA

0749



No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de Neupogen en los donantes sanos menores de 16 años de edad ni en los mayores de 60 años.

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

En 35% de los pacientes estudiados se ha registrado una trombocitopenia transitoria (número de plaquetas menor de $100 \times 10^9/l$), consecutiva a la administración de filgrastim y a las leucaféresis. Entre éstos, dos casos comunicados de recuento plaquetario menor de $50 \times 10^9/l$ fueron atribuidos al procedimiento de leucaféresis.

Si se requiere más de una leucaféresis, debe prestarse especial atención a los dadores cuyas cifras plaquetarias son menores de $100 \times 10^9/l$ antes de la leucaféresis; en general, ésta no debe realizarse si el recuento plaquetario es menor de $75 \times 10^9/l$.

La leucaféresis no debe efectuarse en los donantes que están tratados con anticoagulantes o que tienen antecedentes de alteraciones de la hemostasis.

Debe suspenderse la administración de Neupogen o disminuirse la posología si el número de leucocitos supera $70 \times 10^9/l$.

Los donantes que hayan recibido G-CSF para la movilización de PBPC deben ser controlados hasta la normalización de los parámetros hematológicos.

Se está llevando a cabo un seguimiento a largo plazo de los datos de tolerancia de los dadores. Durante el transcurso de un período de control de hasta 4 años, no se comunicó ninguna anomalía hematopoyética en los dadores sanos. No obstante, no puede excluirse el riesgo de desarrollo de un clon de células mieloides malignas. Se recomienda que cada donación sea registrada y controlada en forma sistemática por los centros de leucaféresis con el fin de asegurar el seguimiento de la tolerancia a largo plazo.

Se han observado casos aislados de rotura esplénica en los donantes sanos después de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSFs). Por consiguiente, el volumen del bazo deberá ser controlado con atención (por ejemplo, examen clínico, ecografía). El diagnóstico de rotura esplénica debe considerarse en los dadores sanos que manifiestan dolor a nivel del hipocondrio izquierdo o en el hombro.

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

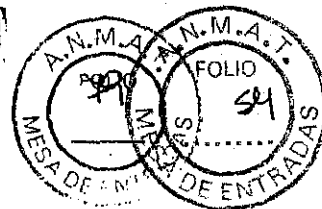
Los datos actuales indican que las interacciones inmunológicas entre el injerto de PBPC alogénico y el sistema inmunitario del receptor pueden estar asociados con un riesgo incrementado de injerto contra el huésped (ICH), en comparación con el trasplante de médula ósea.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I.: 11.960.966
APODERADO

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.036.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



En pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

Hemograma

El número de plaquetas debe ser estrictamente controlado, en particular durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Debe encararse la suspensión del tratamiento de manera intermitente o la disminución de la dosis en los pacientes que desarrollen trombocitopenia (recuento de plaquetas persistentemente menor de $100.000/\text{mm}^3$). Pueden aparecer otras alteraciones, tales como anemia, aumentos transitorios de los precursores mieloides, que obligan a realizar controles periódicos.

Transformación en leucemia o en síndrome mielodisplásico

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica severa y diferenciarlo de otras alteraciones hematológicas como la aplasia medular, la mielodisplasia y la leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo (con fórmula leucocítica y recuento de plaquetas), así como un cariotipo y un estudio morfológico de la médula ósea.

Se han descrito casos raros (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o de leucemia en los pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann) tratados con Neupogen. Estas observaciones sólo se han hecho en casos de neutropenia congénita. No obstante, el SMD y la leucemia son complicaciones naturales de la enfermedad y no se ha demostrado la responsabilidad del tratamiento con Neupogen en su aparición.

En un subgrupo de aproximadamente el 12% de los pacientes que tenían evaluaciones citogenéticas normales se hallaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en el transcurso de las evaluaciones de rutina.

Si un paciente con síndrome de Kostmann desarrolla alteraciones citogenéticas se debe sopesar cuidadosamente la relación entre el beneficio y el riesgo de mantener el tratamiento con Neupogen; si presenta un síndrome mielodisplásico o leucemia debe suspenderse su administración.

Se ignora aún si el tratamiento prolongado con Neupogen de los pacientes con neutropenia congénita severa favorece la aparición de alteraciones citogenéticas, de SMD o de transformación leucémica. Se recomienda practicar un mielograma y un cariotipo en los pacientes con intervalos regulares (aproximadamente una vez por año).

Otras precauciones

Deben descartarse las causas de neutropenia transitoria, tales como las infecciones virales.

La esplenomegalia palpable es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presenta al comienzo del tratamiento con Neupogen y tiende a estabilizarse. La reducción de la dosis permitió una disminución o una detención de la evolución de la esplenomegalia y en 3% de los pacientes fue preciso realizar una esplenectomía. El tamaño del bazo debe vigilarse en forma periódica; para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con la palpación abdominal.

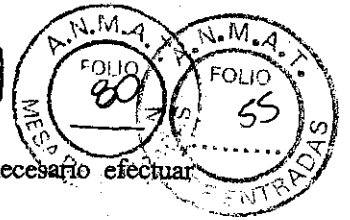
[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

[Signature]
Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

[Signature]
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

0749



En algunos pacientes puede sobrevenir hematuria y proteinuria, por lo que es necesario efectuar análisis periódicos para controlar estas complicaciones.

No se ha establecido aún la seguridad y la eficacia de Neupogen en los recién nacidos ni en los pacientes con neutropenia inmunitaria.

Precauciones especiales en los pacientes infectados por el VIH

Hemograma

Debe monitorearse estrictamente el recuento absoluto de neutrófilos, en particular durante las primeras semanas de tratamiento. Algunos pacientes pueden responder muy rápidamente y con un considerable incremento en el recuento de neutrófilos a la dosis inicial de Neupogen. Se recomienda controlar diariamente la tasa de neutrófilos durante el transcurso de las 2 o 3 primeras días del tratamiento con Neupogen. Luego se recomienda dosar la tasa de neutrófilos por lo menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y luego una vez por semana o una semana de cada dos durante la terapia de mantenimiento.

Durante la administración intermitente de las dosis de 30MU (300 µg) de Neupogen se pueden observar fluctuaciones importantes de las tasas de neutrófilos, por esta razón se aconseja medir los mismos inmediatamente antes de la administración de Neupogen.

Riesgos vinculados con el incremento de las dosis de medicamentos mielodepresores

El tratamiento con *Neupogen* en monoterapia no previene la trombocitopenia ni la anemia debidas a los medicamentos mielodepresores. Dada la posibilidad de tener que administrar dosis más elevadas o mayor número de estas medicaciones, se incrementan los riesgos de desarrollar trombocitopenia y anemia en estos pacientes. Se recomienda realizar hemogramas en forma periódica.

Mielodepresión debida a infecciones oportunistas y a infecciones malignas

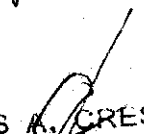
También pueden provocar neutropenia las infecciones oportunistas como las originadas por *Mycobacterium avium*, o afecciones como el linfoma, que comprometen la médula ósea. En los pacientes que sufren un ataque medular infeccioso o maligno, se indica tratar específicamente la patología subyacente, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. No se ha determinado aún con precisión los efectos de Neupogen sobre la neutropenia debida a una infección o a una afección maligna que invade la médula ósea.

Precauciones especiales para los pacientes con anemia falciforme

Se ha comunicado en la literatura que un número elevado de leucocitos constituye un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia falciforme. Por consiguiente, Neupogen debe ser administrado con precaución en los pacientes con anemia falciforme y esta situación exige un control estricto de los parámetros clínicos y biológicos.

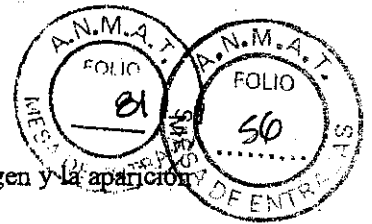

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
FARMACÉUTICA


DR. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

0749



Es preciso prestar atención a la posible asociación entre la administración de Neupogen y la aparición de una esplenomegalia o de un accidente venooclusivo.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han descrito.

Embarazo y lactancia

No se ha establecido la inocuidad de Neupogen durante el embarazo. En la literatura se han informado casos de pasaje transplacentario de filgrastim en las mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas y conejos no evidenciaron ningún efecto teratogénico. No obstante, en el conejo, la administración de Neupogen se acompañó de una mayor incidencia de pérdidas embrionarias, pero no de malformaciones. En caso de embarazo, el beneficio terapéutico esperado deberá ser estimado en relación con el riesgo potencial sobre el feto.

Dada la ausencia de datos sobre el pasaje del producto en la leche materna, el tratamiento con Neupogen debe ser evitado durante todo el período de lactancia.

Interacciones

No se ha podido determinar con exactitud la inocuidad y la eficacia de Neupogen cuando se administra el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielodepresora. No se recomienda el empleo 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 mielodepresora.

Evidencias preliminares con un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen y 5-Fluorouracilo indican que la gravedad de la neutropenia puede ser exacerbada.

Tampoco se han investigado en los ensayos clínicos las posibles interacciones con otras citoquinas y con otros factores hematopoyéticos de crecimiento.

Dado que el litio promueve la liberación de los neutrófilos, es posible que potencialice el efecto de Neupogen. Aunque esta asociación no ha sido formalmente investigada, no existen evidencias de que la misma produzca efectos adversos.

Reacciones adversas

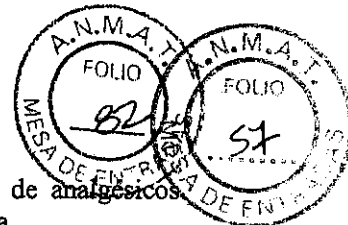
El efecto adverso registrado en los ensayos clínicos con mayor frecuencia atribuible a Neupogen administrado en las dosis recomendadas fue el dolor osteomuscular que suele ser leve a moderado (10% de los pacientes) o severo (3%).

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
FARMACÉUTICA

[Signature]
Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

[Signature]
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Por lo general, estos dolores osteomusculares se controlan con la administración de analgésicos. Menos frecuentes son las alteraciones urinarias, especialmente disuria leve o moderada.

En los ensayos clínicos randomizados contra placebo, Neupogen no aumentó la incidencia de los efectos adversos asociados con la quimioterapia, comunicados con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Neupogen + quimioterapia y en aquellos que recibieron placebo + quimioterapia: náuseas, vómitos, alopecia, diarrea, astenia, anorexia, mucositis, cefalea, tos, exantema, dolor torácico, debilidad generalizada, angina, estreñimiento y dolor no especificado.

Durante la administración de Neupogen en las dosis recomendadas se registraron modificaciones biológicas leves o moderadas, dosis-dependientes y reversibles con la suspensión del tratamiento que incluyeron elevación de las cifras de LDH (en alrededor del 50% de los pacientes), de las fosfatasa alcalinas (35%) y de las γ -GT (10%).

En casos raros se ha comunicado un descenso transitorio de la presión arterial que no requirió ningún tratamiento específico.

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

En pacientes tratados con Neupogen se han informado casos muy raros de vasculitis cutánea. Se desconoce el mecanismo de esta afección en estos enfermos.

Raramente se ha comunicado la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda).

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

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

Movilización de PBPC en los donantes sanos

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

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

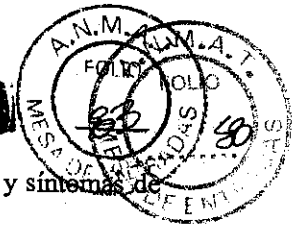
[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
FARMACÉUTICA

[Signature]
Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

[Signature]
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

0749



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

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

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

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes infectados por el VIH

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

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

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.057
FARMACÉUTICA

[Signature]
Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I.: 11.960.966
APODERADO

[Signature]
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.759

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.057
APODERADA

0749



Se observa frecuentemente esplenomegalia en los pacientes infectados por VIH y en diversos grados en los pacientes con SIDA. Por consiguiente, la relación con el tratamiento con Neupogen no está claramente establecida.

Experiencia poscomercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Han sido reportados casos raros del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). Además, en pacientes con cáncer que recibían filgrastim han sido reportadas reacciones de vasculitis cutánea (tasa estimada reportada 0,001%).

Sobredosificación

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. A. Posadas: 4654-6648 / 4658-7777.

Observaciones

Incompatibilidades

Neupogen no debe diluirse en soluciones salinas.

En cuanto a la compatibilidad de Neupogen con los materiales plásticos una vez diluido para infusión, (véase *Instrucciones para dilución*).

Conservación

En las condiciones recomendadas de conservación, Neupogen puede mantenerse estable hasta 24 meses.

Este medicamento sólo puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Neupogen debe conservarse en heladera a 2° C - 8°C. La exposición accidental a temperaturas más bajas no altera la estabilidad de Neupogen.

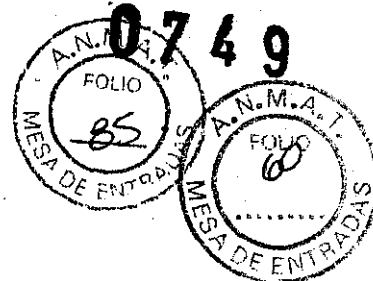
Las soluciones diluidas de Neupogen no deben prepararse más de 24 horas antes de su administración y han de almacenarse refrigeradas a 2° C - 8°C.

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

[Signature]
Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I.: 11.960.966
APODERADO

[Signature]
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

[Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Las jeringas prellenadas y los viales de Neupogen son de un solo uso.

“Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños”.

Presentación

Jeringas prellenadas con 0,5 ml de solución inyectable
(10MU de filgrastim)

envases con 1 y 5

Jeringas prellenadas con 0,5 ml de solución inyectable
(30 MU de filgrastim)

envase con 1

Jeringas prellenadas con 0,5 ml de solución inyectable
(48MU de filgrastim)

envase con 1

Viales con 1 ml de solución inyectable
(30MU de filgrastim)

envase con 1

Viales con 1,6 ml de solución inyectable
(48 MU de filgrastim)

envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 39.420

Elaborado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Basilea, Suiza

Importado por: Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas,
Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Diciembre 2010.
CDS: 3.0S.


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
FARMACÉUTICA


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.336.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA