

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEUPOGEN SOLUCION INYECTABLE 30 MU/0,5 mL

FILGRASTIM

Solución inyectable

Concentrado para solución para perfusión

30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada (0,6 mg/mL)

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada contiene:

30 millones de unidades (MU)/300 microgramos (mcg) de filgrastim en 0,5 mL (0,6 mg/mL).

Excipientes c.s: Ácido Acético Glacial, Hidróxido de Sodio, Sorbitol, Polisorbato 80, Agua para Inyectables c.s.p.

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

Cada mL de solución contiene 50 mg de sorbitol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Citocinas.

Código ATC: L03AA02

ACCIÓN (FARMACOLOGÍA Y/O TERAPEUTICA) A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE

Farmacología

El factor estimulante de las colonias de granulocitos humano (G-CSF) es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos

Página 1 de 40

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°26496/22 para el producto REG. ISP N° 2649/21.

CL--2400130

funcionales de la médula ósea. Neupogen contiene r-metHuG-CSF (filgrastim) que aumenta considerablemente el recuento 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 (NCG); 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, el recuento 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 lleva a reducciones significativas en la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización, tras la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda seguida de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre e infecciones documentadas no disminuyó en estas condiciones clínicas. No se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea.

La administración de filgrastim, ya sea administrado solo o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. De este modo, resulta posible obtener estas células progenitoras en sangre periférica (PBPC's) autóloga 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 perfusión de PBPC acelera la recuperación hematopoyética, reduce la duración del riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Los pacientes que recibieron PBPC alogénicas 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 trasplante 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 huésped (EICH), 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 metaanálisis 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.

Tabla 1. Riesgo Relativo (IC del 95%) de EICH y MRT Después del Tratamiento con G CSF Tras Trasplante de Médula Ósea

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

^a El análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este periodo; algunos estudios utilizaron *GM-CSF* (Factor estimulante de las colonias de granulocitos macrófagos)

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

Utilización de filgrastim para la movilización de PBPC 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 NCG (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica y neutropenia idiopática) induce un aumento sostenido en el recuento absoluto 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 el recuento de neutrófilos en los niveles normales permitiendo la administración de la medicación antiviral y/u otras medicinas 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.

Farmacocinética

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 perfusión 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.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Se evaluó filgrastim en estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 1 año de duración, lo que reveló cambios atribuibles a las acciones farmacológicas previstas, incluidos aumentos en los leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea, granulopoyesis extramedular y aumento del tamaño del bazo. Todos estos cambios se revirtieron después de la suspensión del tratamiento.

Los efectos de filgrastim sobre el desarrollo prenatal se han estudiado en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de filgrastim a conejos durante el periodo de organogénesis fue tóxico para la madre, y se observó un aumento del aborto espontáneo, pérdida posimplantación y disminución en el tamaño promedio de la camada vida y el peso fetal.

Según los datos informados de otro producto de filgrastim similar a Neupogen, se observaron resultados similares más el incremento en malformaciones fetales a dosis de 100 µg/kg/día, una dosis tóxica para la madre que correspondía a una exposición sistémica de aproximadamente 50 a 90 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. El nivel de toxicidad embrio-fetal en donde hubo ausencia de efectos adversos en este estudio fue de 10 µg/kg/día, que correspondió a la exposición sistémica de aproximadamente 3 a 5 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica.

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

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

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 para 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 PBPC's.

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de $\leq 0,5 \times 10^9/L$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección COMPOSICIÓN.

ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad

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

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenicidad. 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.

PRECAUCIONES

Precauciones especiales para todas las indicaciones

Efectos adversos pulmonares

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

Glomerulonefritis

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

Síndrome de fuga capilar

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

Esplenomegalia y rotura esplénica

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

Crecimiento de células malignas

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

Síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide crónica

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

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con 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)).

Trombocitopenia

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

Leucocitosis

Cuentas leucocitarias de $100 \times 10^9/L$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes con cáncer recibiendo Neupogen en dosis superiores a 0,3 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 el recuento de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/L$ después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Cuando Neupogen se administre para movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica, la administración de Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por arriba de $70 \times 10^9/L$.

Aortitis

Se ha notificado aortitis tras la administración de G-CSF en pacientes sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p.ej., proteína-C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría

de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante TC y en general remitió tras la retirada de G-CSF. Ver también REACCIONES ADVERSAS.

Precauciones especiales asociadas con comorbilidades

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

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

Osteoporosis

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

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

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

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia

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

Efectos de la quimioterapia en eritrocitos y trombocitos

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia debidas 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 el recuento plaquetario y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de *PBPC* movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

SMD y LMA en pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón

En el contexto del estudio observacional post-comercialización, SMD y la LMA se han asociado a la administración de pegfilgrastim, un medicamento con G-CSF alternativo, en conjunto con quimioterapia o radioterapia, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama o cáncer de pulmón. No se ha observado una asociación similar entre filgrastim y SMD/LMA. No obstante, se debe monitorear a los pacientes con cáncer de mama y los pacientes con cáncer de pulmón en busca de signos y síntomas de SMD/LMA.

Otras precauciones especiales

No se han estudiado los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, para ejercer sus efectos en elevar el recuento 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 EICH y muertes en pacientes que recibían *G-CSF* tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea (ver REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA).

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 escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

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 PBPC 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 cuando son 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 PBPC, 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.

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 PBPC

La movilización de PBPC 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 PBPC 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 se han evaluado.

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 reportaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

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

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

Los donantes que reciben G-CSF para la movilización de PBPC deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

Precauciones especiales en los receptores de PBPC movilizadas con Neupogen

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre PBPC trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de EICH en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

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

Biometría hemática

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

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCGs 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.

Hubo una frecuencia baja (aproximadamente 3%) de SMD o leucemia en pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD 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, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

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

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

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

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Biometría hemática

El RAN 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 el recuento de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria de la RAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que la RAN 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 RAN a lo largo del tiempo. Para determinar la cifra mínima de neutrófilos, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir la RAN 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).

Mielosupresión de causa infecciosa o neoplásica

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

En todos los pacientes

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

Neupogen contiene sorbitol (E420). A los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no se les debe administrar este medicamento, a menos que sea estrictamente necesario.

Aún no se puede diagnosticar a bebés y niños pequeños (menores de 2 años) con IHF. Los medicamentos (que contienen sorbitol/fructosa) administrados por vía intravenosa pueden ser potencialmente mortales y se deben contraindicar en esta población, a menos que exista una enorme necesidad clínica y no existan alternativas disponibles.

Se deben recopilar antecedentes detallados con respecto a la IHF de cada paciente antes de que se les administre este medicamento.

Neupogen contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por jeringa prellenada; es decir, es esencialmente "libre de sodio".

Para mejorar la trazabilidad de los G-CSF, debería registrarse claramente en el expediente del paciente la marca comercial del producto administrado.

Interacciones

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

Fertilidad

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

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 Datos preclínicos de 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.

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

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

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

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

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

^a Ver sección c (Descripción de las reacciones adversas seleccionadas)

^b Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver sección c)

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

^d Se han observado en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de las PBPC en la experiencia poscomercialización

^e Acontecimientos adversos con una incidencia superior en pacientes que reciben Neupogen en comparación con placebo y asociados con las secuelas de las enfermedades subyacentes o quimioterapia citotóxica

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

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

Acontecimientos adversos pulmonares

En ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, en algunos casos, con desenlace de fallo respiratorio o SDRA, los cuales pueden ser mortales (ver PRECAUCIONES).

Esplenomegalia y rotura esplénica

Se han notificado casos de esplenomegalia y rotura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica resultaron ser mortales (ver PRECAUCIONES).

Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar con el uso de G-CSF. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis (ver PRECAUCIONES).

Vasculitis cutánea

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

Leucocitosis

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

Síndrome de Sweet

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

Pseudogota (condrocalcinosis por pirofosfato)

Se han notificado casos de pseudogota (condrocalcinosis por pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con Neupogen.

EICH

Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA).

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.

Informe de reacciones adversas sospechosas

Es importante informar acerca de las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Esto permite el continuo monitoreo del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de salud que informen cualquier reacción adversa sospechosa a TECNOFARMA S.A.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La terapia con Neupogen solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con G-CSF y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo del progenitor hematopoyético pueda realizarse correctamente.

Quimioterapia citotóxica

Posología

La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes de finalizada la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m²/día (4,0 a 8,4 mcg/kg/día).

El tratamiento diario con Neupogen debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para el recuento 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 LMA, 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 el recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1 a 2 días después de iniciar el tratamiento de Neupogen. Sin embargo, para 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 diluida en solución glucosada al 5% como perfusión intravenosa administrada en 30 minutos. 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.

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

No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 mcg) por mL.

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, los viales y 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.

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 perfusión de la médula ósea.

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

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

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Método de administración

Neupogen puede ser administrado como perfusión intravenosa en 30 minutos o 24 horas, o bien, administrado por perfusión subcutánea continua por 24 horas. Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC

Posología

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de PBPC, 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 PBPC 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 del recuento de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido en que la RAN 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, una leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Método de administración

Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo:

Neupogen puede administrarse como perfusión subcutánea continua por 24 horas o inyección subcutánea. Para las perfusiones, Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución glucosa al 5%.

Neupogen para la movilización de PBPC 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 PBPC

Posología

Para la movilización de PBPC 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 corporal del receptor.

Método de administración

Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con 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 dosis divididas.

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

Ajuste de la dosis:

Neupogen debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos se estabilice 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 un recuento 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 considerar 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 (RAN > $2,0 \times 10^9/L$). 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 RAN 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 RAN > $2,0 \times 10^9/L$, siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración a largo plazo para mantener la RAN > $2,0 \times 10^9/L$.

Método de administración

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

Personas de edad avanzada

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

Pacientes con enfermedad renal crónica

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

Uso pediátrico en la NCG y cáncer

Sesenta y cinco por ciento 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.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

El efecto de la sobredosis de Neupogen no se ha establecido. 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.

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 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

Para el producto diluido en solución de glucosa 5%, almacenar entre 2°C y 8°C por 24 horas, bajo condiciones asépticas validadas y controladas.

PRESENTACIÓN

Caja con 1 jeringa prellenada con 30 MU/0,5 mL de Neupogen solución inyectable.

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 gaúcho sintético, (ver PRECAUCIONES).

INSTRUCCIONES PARA INYECTAR CON LA JERINGA PRELLENADA DE NEUPOGEN 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 necesario

Para administrarse una inyección subcutánea necesitará:

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

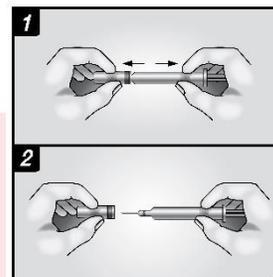
¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Neupogen?

1. Saque una bandeja que contenga una jeringa del refrigerador y déjela a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, o sosténgala 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. Coloque la bandeja en la mano y despegue el papel de la bandeja.
4. Voltee la bandeja para colocar la jeringa prellenada en la palma de la mano.
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 (Vence). No la use si ha pasado el último día del mes indicado.
7. Compruebe el aspecto de Neupogen. Debe ser un líquido transparente e incoloro. No lo utilice si observa coloración, turbidez o partículas en el mismo.
8. **Lávese cuidadosamente las manos.**
9. Busque una superficie limpia, cómoda y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

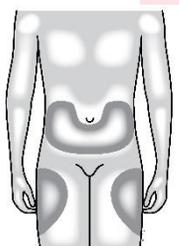
¿Cómo preparo mi inyección de Neupogen?

Antes de inyectarse Neupogen, debe hacer lo siguiente:

1. Para evitar doblar la aguja, sujete firmemente la jeringa prellenada por el cilindro de vidrio. 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 poner 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.

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 pellízquela (sin apretar) entre el pulgar y el dedo 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.

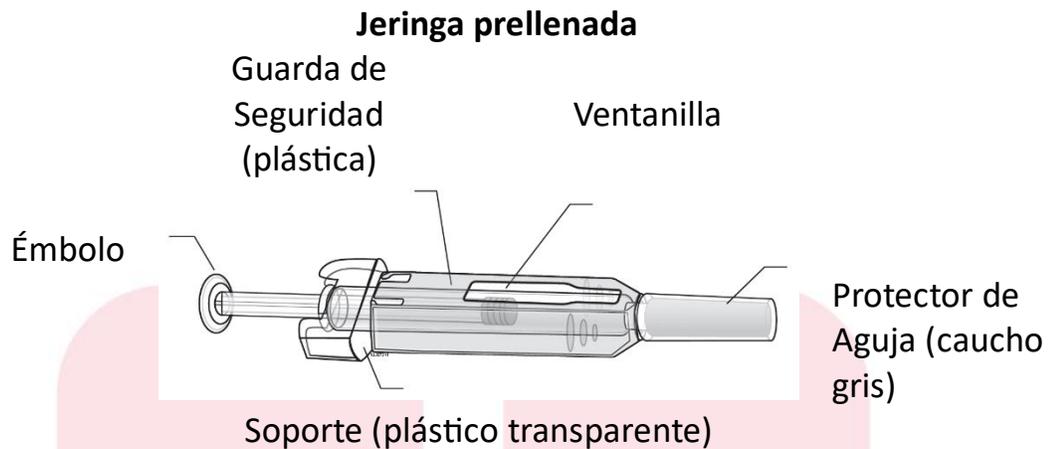
Deshacerse de las jeringas usadas

- 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 farmacéutico sabrá cómo deshacerse de las jeringas usadas o que ya no necesita.

INSTRUCCIONES PARA INYECTAR CON LA JERINGA PRELLENADA DE NEUPOGEN CON GUARDA DE AGUJA

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, enfermero o farmacéutico le hayan enseñado como hacerlo. Si tiene preguntas sobre la inyección, por favor consulte con su médico, enfermero o farmacéutico.

Jeringa prellenada 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 evitará la inyección.

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

Su doctor le ha prescrito una jeringa prellenada de Neupogen para inyección en el tejido justo debajo de la piel (subcutáneo). Su doctor, enfermero o farmacéutico 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 jeringa nueva prellenada de Neupogen; y
- algodón con alcohol o similar.

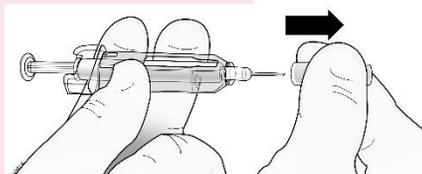
¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Neupogen?

1. Saque la jeringa prellenada del refrigerador. 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 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 (Vence). No la use si ha pasado el último día del mes indicado.
5. Compruebe el aspecto de Neupogen. Debe ser un líquido transparente e incoloro. No lo utilice si observa turbidez o partículas en el mismo.
6. **Lávese cuidadosamente las manos.**
7. Busque una superficie limpia, cómoda y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

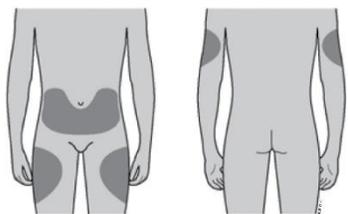
¿Cómo preparo mi inyección de Neupogen?

Antes de inyectarse Neupogen, debe hacer lo siguiente:

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



¿Dónde me pongo la inyección?



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

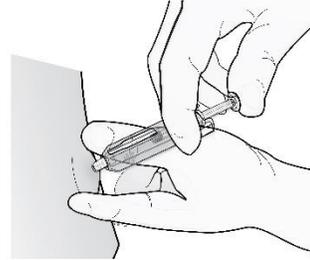
Puede cambiar de zona de inyección si observa enrojecimiento o hinchazón de la zona.

¿Cómo ponerse la inyección?

1. Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol y pellízquela (sin apretar) entre el pulgar y el dedo índice.

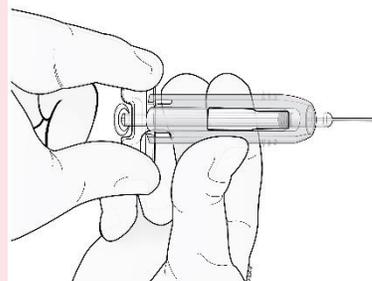
2. Inserte totalmente la aguja en la piel como le ha enseñado su médico, enfermero o farmacéutico.
3. Inyecte la dosis prescrita subcutáneamente como lo ha indicado su doctor, enfermero o farmacéutico.

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

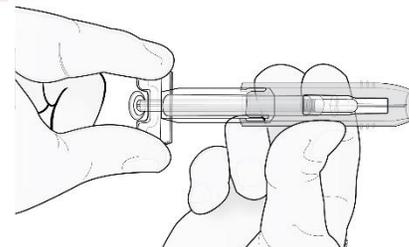
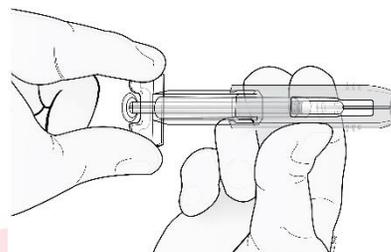


5. Retire la aguja y suelte la piel.

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



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



NO ponga el protector de aguja sobre la aguja.

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

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

Deshacerse de las jeringas usadas

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

APROBADO EN CHILE BAJO LOS NÚMEROS DE REGISTRO SIGUIENTES:

(30 MU/0,5 mL) Reg. ISP N°B-2649