

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE****FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****CYLATRON POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL CON SOLVENTE****ADVERTENCIA: DEPRESIÓN Y OTROS TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS**

El riesgo de depresión seria, con ideas suicidas y suicidios realizados, y otros trastornos neuropsiquiátricos serios se encuentra aumentado con el uso de interferones alfa, incluido CYLATRON. Se debe discontinuar de manera permanente el uso de CYLATRON en pacientes con signos o síntomas persistentemente severos o agravados de depresión, psicosis o encefalopatía. Es posible que estos trastornos no se resuelvan luego de la suspensión del CYLATRON [véase Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones Adversas (6.1)].

1 INDICACIONES Y USO

CYLATRON es un interferón alfa indicado para el tratamiento auxiliar del melanoma con compromiso ganglionar a nivel microscópico o macroscópico dentro de los 84 días de efectuada una resección quirúrgica definitiva que incluye una linfadenectomía completa.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Dosis Recomendada**

- 6 mcg/kg/semana por vía subcutánea durante 8 dosis, seguido de 3 mcg/kg/semana por vía subcutánea hasta por 5 años.
- Premedicar con 500 a 1000 mg de acetaminofeno **paracetamol** por vía oral 30 minutos antes de la primera dosis de CYLATRON y según resulte necesario para las dosis subsiguientes.

2.2 Modificación de la Dosis

Las Pautas para la Modificación de la Dosis entregadas a continuación, se basan en los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer **de Estados Unidos** para los Eventos Adversos (NCI-CTCAE Versión 2.0).

- Discontinuar permanentemente el CYLATRON en caso de:
 - Persistencia o agravamiento de trastornos neuropsiquiátricos severos.
 - Toxicidad no hematológica de grado 4.
 - Incapacidad para tolerar una dosis de 1 mcg/kg/semana.
 - Una nueva retinopatía o agravamiento de la ya existente.
- Suspender la dosis de CYLATRON en cualquiera de los siguientes casos:
 - Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $< 0,5 \times 10^9/L$
 - Recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$
 - ECOG PS ≥ 2
 - Toxicidad no hematológica de grado 3 o mayor.
- Reanudar la administración con una dosis reducida (ver Tabla 1) cuando se encuentren presentes la totalidad de los siguientes elementos:
 - Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 0,5 \times 10^9/L$
 - Recuento de plaquetas (PLT) $\geq 50 \times 10^9/L$
 - ECOG PS 0-1
 - La toxicidad no hematológica se encuentra completamente resuelta o mejoró a Grado 1.

| | |
|--|----------------|
| INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE | |
| AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS | |
| SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS | |
| OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS | |
| 31 AGO 2012 | |
| N° Ref.: | RF322108/11 |
| N° Registro: | B-2272/12 |
| Firma Profesional: | <i>[Firma]</i> |

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

TABLA 1: Modificaciones de las Dosis de CYLATRON

| Dosis de Inicio | Modificaciones de Dosis para las Dosis 1 a la 8 |
|-----------------|--|
| 6 mcg/kg/semana | Primera Modificación de la Dosis: 3 mcg/kg/semana |
| | Segunda Modificación de la Dosis: 2 mcg/kg/semana |
| | Tercera Modificación de la Dosis: 1 mcg/kg/semana |
| | Discontinuar de manera permanente si es incapaz de tolerar 1 mcg/kg/semana |
| | |
| Dosis de Inicio | Modificaciones de Dosis para las Dosis 9 a la 260 |
| 3 mcg/kg/semana | Modificación de la Primera Dosis: 2 mcg/kg/semana |
| | Segunda Modificación de la Dosis: 1 mcg/kg/semana |
| | Discontinuar de manera permanente si es incapaz de tolerar 1 mcg/kg/semana |

2.3 Preparación y Administración

Reconstituir el CYLATRON con 0,7 ml de Agua Estéril para Inyectables USP.

Una vez reconstituido, la concentración final del SYLATRON será

- 40 mcg por cada 0,1 ml en el caso de los viales que contienen ~~296~~ **200** mcg/0,5 mL de CYLATRON
- 60 mcg por cada 0,1 ml en el caso de los viales que contienen ~~444~~ **300** mcg/0,5 mL de CYLATRON
- 120 mcg por cada 0,1 ml en el caso de los viales que contienen ~~888~~ **600** mcg/0,5 mL de CYLATRON

- Haga girar el vial con suavidad para disolver el liofilizado en polvo. **NO AGITAR.**
- Previa a la administración, inspeccione visualmente la solución en busca de material particulado y alguna coloración. Elimine la solución en caso de observar la presencia de coloración, turbidez o material particulado.
- No extraiga más de 0,5 ml de solución reconstituida desde cada vial.
- Administrar CYLATRON por vía subcutánea. Rotar los lugares de inyección.
- Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, almacenar a 2°- 8°C (36°- 46°F) por no más de 24 horas. Elimine la solución reconstituida después de 24 horas. **NO CONGELAR.**
- Sólo para un único uso. **DESECHAR LA PORCIÓN NO UTILIZADA.**

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS

- 296 mcg de polvo liofilizado por cada vial de uso único (200 mcg)
- 444 mcg de polvo liofilizado por cada vial de uso único (300 mcg)
- 888 mcg de polvo liofilizado por cada vial de uso único (600 mcg)

4 CONTRAINDICACIONES

CYLATRON está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes de anafilaxis debido al peginterferón alfa-2b o interferón alfa-2b.
- Hepatitis autoinmunitaria.
- Descompensación hepática (Puntaje Child-Pugh >6 [clase B y C]).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Depresión y Otras Reacciones Adversas Neuropsiquiátricas Serias**

El peginterferón alfa-2b puede provocar reacciones neuropsiquiátricas con riesgo de muerte o mortales. Estas incluyen

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

suicidio, ideas suicidas u homicidas, depresión, y un aumento del riesgo de recaída en la recuperación de adictos a drogas. En el estudio clínico, se produjo depresión en el 59% de los pacientes tratados con CYLATRON y en el 24% de los pacientes del grupo en observación. La depresión resultó severa o con riesgo de muerte en el 7% de los pacientes tratados con CYLATRON comparado con <1% de los pacientes del grupo en observación.

En la experiencia posterior a la comercialización, se han informado reacciones neuropsiquiátricas adversas hasta 6 meses después de discontinuada la administración de peginterferón alfa-2b. Sobre la base de la experiencia posterior a la comercialización con peginterferón alfa-2b e interferón alfa-2b, es posible que el tratamiento resulte también en una conducta agresiva, psicosis, alucinaciones, trastornos bipolares, manía, y encefalopatía.

Aconseje a los pacientes y a sus cuidadores informar inmediatamente al profesional de la salud que les atiende cualquier síntoma de depresión o ideas suicidas. Monitorear y evaluar a los pacientes en busca de signos y síntomas de depresión u otros síntomas psiquiátricos cada 3 semanas durante las primeras 8 semanas de tratamiento y cada 6 meses de allí en adelante. Monitorear a los pacientes durante el tratamiento y por al menos 6 meses después de la última dosis de CYLATRON. Discontinuar de manera permanente el CYLATRON en caso de persistencia de síntomas o comportamientos psiquiátricos severos o agravamiento de los mismos, y derivar para evaluación psiquiátrica.

5.2 Reacciones Adversas Cardiovasculares

En el estudio clínico, las reacciones adversas cardíacas, incluyendo infarto del miocardio, bloqueo de rama, taquicardia ventricular, y arritmia supraventricular se presentaron en el 4% de los pacientes tratados con CYLATRON comparado con el 2% de los pacientes del grupo en observación. En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado cardiomiopatía y angina pectoris en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b.

Discontinuar de manera permanente el CYLATRON en caso de una nueva aparición de arritmia ventricular o descompensación cardiovascular.

5.3 Retinopatía y Otras Reacciones Adversas Oculares Serias

El peginterferón alfa-2b puede causar disminución de la agudeza visual o ceguera debido a una retinopatía. Los cambios retinales y oculares que incluyen edema macular, trombosis de la arteria o vena retinales, hemorragias retinales y manchas algodinosas, neuritis óptica, papiloedema, y desprendimiento seroso de la retina, pueden verse inducidos o agravados por el tratamiento con peginterferón alfa-2b u otros interferones alfa. En el estudio clínico, dos pacientes tratados con CYLATRON desarrollaron pérdida parcial de la visión debido a trombosis retinal (n=1) o retinopatía (n=1). La incidencia general de trastornos retinales serios, trastornos visuales, visión borrosa y reducción de la agudeza visual fue <1%, tanto en los pacientes tratados con CYLATRON como en aquellos del grupo en observación.

Realizar un examen ocular que incluya la determinación de la agudeza visual y oftalmoscopia indirecta o fotografía de fondo basal en pacientes con retinopatía preexistente y en cualquier momento durante el tratamiento con CYLATRON en pacientes que experimenten cambios en la visión. Discontinuar de manera permanente el CYLATRON en los pacientes que desarrollen una nueva retinopatía o un agravamiento de aquella ya existente.

5.4 Insuficiencia Hepática

El peginterferón alfa-2b aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis. Monitorear la función hepática con análisis de bilirrubina sérica, ALT, AST, fosfatasa alcalina y LDH a las 2 y 8 semanas, y a los 2 y 3 meses después del inicio de la terapia con CYLATRON, entonces cada 6 meses mientras se recibe CYLATRON. Discontinuar de manera permanente el CYLATRON en caso de evidencia de una severa (Grado 3) lesión hepática o descompensación hepática (puntaje Child-Pugh > 6 [clase B y C]) [ver *Contraindicaciones (4)*].

5.5 Endocrinopatías

El peginterferón alfa-2b puede provocar una nueva aparición de hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus, o el agravamiento de un caso ya existente. En el estudio clínico, el 1% de los pacientes desarrolló hipotiroidismo; la incidencia general de trastornos endocrinos fue de 2% en pacientes tratados con CYLATRON comparado con el 1% de los pacientes del grupo en observación.

Obtenga los niveles de TSH dentro de las 4 semanas previas al inicio de la terapia con CYLATRON, a los 3 y 6 meses luego de su inicio, entonces cada 6 meses de allí en adelante mientras se encuentren recibiendo CYLATRON. Discontinuar



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

de manera permanente el CYLATRON en pacientes que desarrollen hipotiroidismo, hipertiroidismo o diabetes mellitus que no puedan ser manejados de manera eficaz.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan con más detalle en otras secciones del rotulado:

- Depresión y Otras Reacciones Neuropsiquiátricas Adversas [ver Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Reacciones Cardiovasculares Adversas [ver Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Retinopatía y Otras Reacciones Adversas Oculares Serias [ver Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Insuficiencia Hepática [Ver Advertencias y Precauciones (5.4)]
- Endocrinopatías [Ver Advertencias y Precauciones (5.5).]

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a CYLATRON en 608 pacientes con melanoma AJCC de Etapa III, reseccionado quirúrgicamente. Se estudio el CYLATRON en un ensayo clínico abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado usando un grupo en observación. La mediana de la edad de la población fue de 50 años, con el 10% de los pacientes con 65 años de edad o más y un 42% eran mujeres. Un catorce por ciento de los pacientes completaron el programa de tratamiento de 5 años.

Los pacientes asignados aleatoriamente al CYLATRON iban a recibir dosis totales de 48 mcg/kg (6 mcg/kg por vía subcutánea, una vez por semana durante 8 semanas), y 780 mcg/kg (3 mcg/kg por vía subcutánea, una vez por semana hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta por 5 años), según lo tolerado. La mediana de la dosis total recibida fue de 42 mcg/kg (rango: 6 a 78 mcg/kg) para las primeras 8 dosis, y 136 mcg/kg (rango: 1 a 774 mcg/kg) para las dosis 9 a 260.

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los estudios de otros fármacos y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Se informaron eventos adversos serios en 199 (33%) pacientes que recibieron CYLATRON y 94 (15%) pacientes del grupo en observación.

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes tratados con CYLATRON fueron fatiga (94%), aumento de la ALT (77%), aumento de la AST (77%), pirexia (75%), dolor de cabeza (70%), anorexia (69%), mialgia (68%), náuseas (64%), escalofríos (63%) y reacción en el lugar de la inyección (62%). Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron fatiga (7%), aumento de la ALT (3%), aumento de la AST (3%) y pirexia (3%) en el grupo tratado con CYLATRON comparado con < 1% en el grupo en observación para estas reacciones.

Un 33% de los pacientes que recibió CYLATRON discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes presentes al momento de la discontinuación del tratamiento fueron fatiga (27%), depresión (17%), anorexia (15%), aumento de la ALT (14%), aumento de la AST (14%), mialgia (13%), náuseas (13%), dolor de cabeza (13%) y pirexia (11%). En la **Tabla 2** se presentan los eventos adversos ocurridos en el estudio clínico con $\geq 5\%$ de incidencia en el grupo tratado con CYLATRON y con una incidencia mayor en los pacientes que recibieron CYLATRON en comparación con el grupo en observación.

TABLA 2: Incidencia de Reacciones Adversas⁽¹⁾ Ocurridas en $\geq 5\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con CYLATRON y con una

Incidencia Mayor Comparado con el Grupo en Observación

| Reacción Adversa | CYLATRON N=608 | | Observación N=628 | |
|--|-------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los Grados | Grado 3 y 4 (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3 y 4 (%) |
| Toda Reacción Adversa | 100 | 51 | 82 | 18 |
| Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de la Administración | | | | |
| Fatiga | 94 | 16 | 41 | 1 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

| | | | | |
|--------------------------------------|----|-----|---|---|
| Pirexia | 75 | 4 | 9 | 0 |
| Escalofríos | 63 | 1 | 6 | 0 |
| Reacción en el lugar de la inyección | 62 | 1.8 | 0 | 0 |
| | | | | |

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

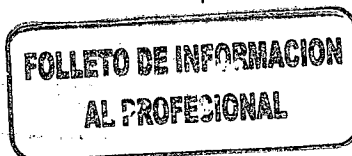
CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE

| Reacción Adversa | CYLATRON N=608 | | Observación N=628 | |
|--|-------------------|----|----------------------|----|
| Metabólicas/de Laboratorio | | | | |
| Aumento de la ALT o AST | 77 | 11 | 26 | 1 |
| Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea | 23 | 0 | 11 | <1 |
| Baja de peso | 11 | <1 | 1 | <1 |
| Aumento de la GGT | 8 | 4 | 1 | <1 |
| Proteinuria | 7 | 0 | 3 | 0 |
| Anemia | 6 | <1 | 2 | <1 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Dolor de cabeza | 70 | 4 | 19 | 1 |
| Disgeusia | 38 | 0 | 1 | 0 |
| Mareos | 35 | 2 | 11 | <1 |
| Trastorno del Nervio Olfativo | 23 | 0 | 1 | 0 |
| Parestesia | 21 | <1 | 14 | <1 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | |
| Anorexia | 69 | 3 | 13 | 0 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Mialgia | 68 | 4 | 23 | <1 |
| Artralgia | 51 | 3 | 22 | 1 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 64 | 3 | 11 | <1 |
| Diarrea | 37 | 1 | 8 | <1 |
| Vómitos | 26 | 1 | 4 | 0 |
| Trastornos Psiquiátricos | | | | |
| Depresión | 59 | 7 | 24 | <1 |
| Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Exantema exfoliativo | 36 | 1 | 4 | 0 |
| Alopecia | 34 | 0 | 1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Disnea | 6 | 1 | 2 | 1 |
| Tos | 5 | <1 | 2 | 0 |

¹Las reacciones adversas fueron clasificadas usando el NCI CTCAE, V.2.0.

6.2 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. No se ha estudiado la incidencia de anticuerpos contra el peginterferón alfa-2b en pacientes con melanoma. En estudios clínicos conducidos en pacientes con hepatitis C crónica, la incidencia de anticuerpos de unión contra peginterferón alfa-2b fue de aproximadamente 10% (174/1759). Entre los pacientes con un resultado positivo en el análisis de anticuerpos de unión, un 18% (32/174) desarrolló anticuerpos neutralizantes.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

La incidencia de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de la determinación. Adicionalmente, es posible que la observada incidencia positiva de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en una determinación se vea influida por varios factores, incluyendo la metodología de la determinación, la manipulación de la muestra, el momento de la extracción de la muestra, medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra CYLATRON con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

6.3 Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso, posterior a la aprobación, del peginterferón alfa-2b como monoterapia y combinado con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica (CHC). Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño indefinido, no siempre es posible estimar con confianza sus frecuencias o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático

aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica trombótica

Trastornos del oído y laberinto

pérdida de la audición, deterioro de la audición

Trastornos endocrinos

cetoacidosis diabética

Trastornos oculares

síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos Gastrointestinales

estomatitis aftosa, pancreatitis, colitis

Reacciones a la Infusión

angioedema, urticaria, broncoconstricción

Trastornos del Sistema Inmunitario

lupus eritematoso sistémico, eritema multiforme, tiroiditis, púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoidea, nefritis intersticial, y lupus eritematoso sistémico

Infecciones

septicemia

*Trastornos del metabolismo y**nutrición*

hipertrigliceridemia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

rabdomiolisis, miositis

Trastornos del sistema nervioso

crisis convulsivas, pérdida de la memoria, neuropatía periférica, parestesia, dolor de cabeza migrañoso

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

disnea, infiltrados pulmonares, neumonía, bronquiolitis restrictiva, neumonitis intersticial, sarcoidosis e hipertensión pulmonar

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, psoriasis

Trastornos vasculares

hipertensión, hipotensión, accidente cerebrovascular

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En sujetos sanos que recibieron peginterferón alfa-2b por vía subcutánea en una dosis de 1 mcg/kg una vez por semana durante cuatro semanas con drogas sonda de enzimas metabólicas administradas antes de la primera dosis y después de la cuarta dosis, una medición de la actividad de la CYP2C9 aumentó a 125% del valor basal, mientras que una medición de la actividad de la CYP2D6 disminuyó al 51% del valor basal [ver *Farmacología Clínica* (12.3)].

Cuando se administra CYLATRON con medicamentos metabolizados por CYP2C9 o CYP2D6, es posible que el efecto terapéutico de estos fármacos se vea alterado.

Los efectos del interferón pegilado alfa-2b sobre la farmacocinética de medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P-450 no han sido estudiados con las dosis clínicas más altas para pacientes con melanoma (3 mcg/kg/semana y 6 mcg/kg/semana).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE****8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS****8.1 Embarazo****Embarazo Categoría C:**

No existen estudios adecuados y bien controlados del CYLATRON en mujeres embarazadas. El interferón no pegilado alfa-2b resultó abortivo en *Macaca mulatta* (monos rhesus) en dosis de 15 y 30 millones de unidades internacionales (UI)/kg (equivalente estimado en seres humanos de 5 y 10 millones de UI/kg, sobre la base del área de superficie corporal para un adulto de 60 kilos). La dosis equivalente estimada en seres humanos de Intron A de 5 a 10 millones de UI/kg diarios es aproximadamente igual a la dosis equivalente en seres humanos de 79 a 158 mcg/kg/semana de CYLATRON. Se debiera utilizar SYLATRON durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

8.3 Madres que están Amamantando

Se desconoce si los componentes del CYLATRON se excretan o no en la leche humana. Los estudios en ratones han demostrado que los interferones de ratón se excretan en la leche materna. Debido a la posible aparición de reacciones adversas del medicamento en lactantes, se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento con CYLATRON, considerando la importancia de la terapia para la madre.

8.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

8.5 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos con CYLATRON no han incluido un número suficiente de sujetos mayores de 65 años de edad y más para determinar si ellos responden de manera diferente o no comparado con los sujetos más jóvenes.

8.6 Deterioro Hepático

No se ha estudiado el CYLATRON en pacientes con deterioro hepático severo. El tratamiento con peginterferón alfa-2b está contraindicado en pacientes con hepatitis viral que tienen un deterioro hepático moderado o severo (puntajes Child-Pugh > 6). Discontinúe el uso de CYLATRON si se produce una descompensación hepática (puntajes Child-Pugh > 6) durante el tratamiento. [Ver Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.4).]

8.7 Deterioro Renal

El área promedio bajo la curva concentración-tiempo ($AUC_{última}$) luego de una dosis única de 1 mcg/kg de peginterferón alfa-2b aumentó 1,3, 1,7 y 1,9 veces en sujetos con deterioro renal leve (clearance de creatinina: 50-79 ml/min), moderado (clearance de creatinina: 30-50 ml/min) y severo (clearance de creatinina: 10-29 ml/min), respectivamente. Luego de dosis múltiples, el AUC_{1au} promedio aumentó 1,3 veces con un deterioro renal moderado y 2,1 veces con un deterioro renal severo. Durante la hemodiálisis no se removieron cantidades clínicamente significativas de peginterferón alfa-2b. Se recomiendan reducciones de 25% y 50% en la dosis de pacientes con deterioro renal moderado y severo, respectivamente, que reciben interferones alfa para la hepatitis C crónica.

No se ha estudiado el efecto de diferentes grados de deterioro renal sobre la farmacocinética del peginterferón alfa-2b en las dosis recomendadas de 3 mcg/kg o 6 mcg/kg para pacientes con melanoma. [ver Dosificación y Administración (2.2).]

10 SOBREDOSIS

Es limitada la experiencia con sobredosis de CYLATRON. Los pacientes que resultaron sobredosificados experimentaron las siguientes reacciones adversas: fatiga severa, dolor de cabeza, mialgia, neutropenia y trombocitopenia. La dosis única más alta administrada fue de 14 mcg/kg.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE****11 DESCRIPCIÓN**

CYLATRON, peginterferón alfa-2b, es un conjugado covalente del interferón alfa-2b recombinante con monometoxi polietilenglicol (PEG). El peso molecular promedio de la porción PEG de la molécula es 12.000 daltons. El peso molecular promedio de la molécula del SYLATRON es aproximadamente 31.000 daltons. La actividad específica del interferón pegilado alfa-2b es de aproximadamente $0,7 \times 10^8$ unidades internacionales/mg de proteína.

El interferón alfa-2b es una proteína con un peso molecular de 19.271 daltons producida mediante técnicas de ADN recombinante. Se obtiene a partir de la fermentación bacteriana de una cepa de *Escherichia coli* que transporta un plásmido alterado por ingeniería genética que contiene un gen del interferón proveniente de leucocitos humanos.

Cada vial contiene 296 mcg, 444 mcg u 888 mcg de peginterferón alfa-2b como un polvo liofilizado estéril, de color blanco a blanquecino, y fosfato de sodio dibásico anhidro (11,11 mg), fosfato de sodio monobásico dihidrato (1,11 mg), polisorbato 80 (0,074 mg) y sacarosa (59,2 mg). Luego de su reconstitución con 0,7 ml de Agua Estéril para Inyectables USP, cada vial contiene CYLATRON en una concentración de 40 mcg por cada 0,1 ml, 60 mcg por cada 0,1 ml o 120 mcg por cada 0,1 ml.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**12.1 Mecanismo de Acción**

El peginterferón alfa-2b es una citocina pleiotrópica; se desconoce el mecanismo por el cual ejerce sus efectos en los pacientes con melanoma.

12.3 Farmacocinética

Se estudió la farmacocinética en 32 pacientes que recibieron terapia auxiliar con CYLATRON para su melanoma de acuerdo a la dosis y esquema recomendados (6 mcg/kg/semana durante 8 dosis, seguido de 3 mcg/kg/semana de allí en adelante). Con una dosis de 6 mcg/kg/semana una vez de manera semanal, la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$ fue 4,4 ng/ml (CV 51%) y la media geométrica del $AUC_{(tau)}$ fue 430 ng•hr/ml (CV 35%) en la semana 8. El valor promedio de la vida media terminal fue de aproximadamente 51 horas (CV 18%). La acumulación promedio desde la semana 1 hasta la semana 8 fue de 1,7. Luego de la administración de 3 mcg/kg/semana 1 vez por semana, la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$ fue 2,5 ng/ml (CV 33%) y la media geométrica del $AUC_{(tau)}$ fue 228 ng•hr/ml (CV 24%) en la semana 4. El valor promedio de la vida media terminal fue de aproximadamente 43 horas (CV 19%).

Disfunción Renal:

Se estudió la eliminación del peginterferón alfa-2b en 26 sujetos con diferentes grados de función renal luego de la administración de una única dosis subcutánea de peginterferón alfa-2b en una dosis de 1 mcg/kg. El clearance renal contabilizó aproximadamente el 30% del clearance total del peginterferón alfa-2b. El AUC_{ultima} aumentó 1,3, 1,7 y 1,9 veces con un deterioro renal leve, moderado y severo, respectivamente. El valor promedio de la vida media de eliminación y de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) aumentó en sujetos con deterioro renal. El valor promedio del AUC_{ultima} fue similar en sujetos con deterioros renales severos sometidos y no sometidos a hemodiálisis, lo que sugiere que durante la hemodiálisis no se removieron cantidades clínicamente significativas de peginterferón alfa-2b.

Luego de la administración subcutánea de 1 mcg/kg de peginterferón alfa-2b una vez por semana durante cuatro semanas en 21 sujetos con diversos grados de función renal, el AUC_{ultima} en la semana 4 aumentó 1,3 veces con un deterioro renal moderado y 2,1 veces con un deterioro renal severo. La $C_{m\acute{a}x}$ en la semana 4 aumentó 1,8 veces con un deterioro renal severo, pero no se observaron diferencias con un deterioro renal moderado [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.8)*].

No se ha estudiado el efecto de diferentes grados de deterioro renal sobre la farmacocinética del peginterferón alfa-2b en las dosis recomendadas de 3 mcg/kg o 6 mcg/kg para pacientes con melanoma.

Interacciones Farmacológicas:

En un estudio cruzado bidireccional, 12 sujetos sanos recibieron medicamentos sonda de enzimas metabólicas: cafeína (CYP1A2), tolbutamida (CYP2C9), dextrometorfano (CYP2D6), midazolam (CYP3A4) y dapsona (N-acetiltransferasa, NAT), con o sin una dosis única subcutánea (SC) de 1 mcg/kg de peginterferón alfa-2b. Los resultados

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

sugieren que dosis únicas de peginterferón alfa-2b no afectan las actividades de las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 y NAT.

En 24 sujetos sanos se estudió el efecto de dosis subcutáneas de peginterferón alfa-2b de 1 mcg/kg/semana durante 4 semanas sobre la farmacocinética de la cafeína, tolbutamida, dextrometorfano y midazolam. Una medición de la actividad de la CYP2C9 aumentó al 125% (IC 90%: 116% a 135%) del valor basal, mientras que una medición de la actividad de la CYP2D6 disminuyó al 51% (IC 90%: 38% a 67%) del valor basal cuando se coadministraron con peginterferón alfa-2b en la semana 4, indicando que es posible que el peginterferón alfa-2b afecte el metabolismo de los medicamentos metabolizados por CYP2C9 y CYP2D6. Una medición de la actividad de la CYP1A2 y CYP3A4 no mostró cambios clínicamente significativos.

Cuando los pacientes reciben CYLATRON con medicamentos metabolizados por CYP2C9 o CYP2D6, es posible que el efecto terapéutico de estos fármacos se vea alterado.

No se han estudiado los efectos del peginterferón alfa-2b en las dosis clínicas usadas para el melanoma (3 mcg/kg/semana y 6 mcg/kg/semana) sobre la exposición sistémica de fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P-450 [ver *Interacciones Medicamentosas (7)*].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad****Carcinogénesis y Mutagénesis:**

El CYLATRON no ha sido analizado en cuanto a su potencial carcinogénico. Ni el peginterferón alfa-2b ni sus componentes, el interferón o el metoxipolietilenglicol, provocaron daño al ADN cuando fueron examinados en la batería estándar de ensayos mutagénicos, en presencia y ausencia de activación metabólica.

Deterioro de la fertilidad:

El CYLATRON puede alterar la fertilidad humana. Se observaron ciclos menstruales irregulares en monos cynomolgus hembras que recibieron inyecciones subcutáneas de 4239 mcg/m² de peginterferón alfa-2b como monoterapia, día por medio durante 1 mes (aproximadamente 72 a 144 veces la dosis semanal recomendada en seres humanos sobre la base del área de superficie corporal). Estos efectos incluyeron la disminución transitoria de los niveles séricos de estradiol y progesterona, sugerentes de anovulación. Los ciclos menstruales y los niveles séricos de hormonas volvieron a la normalidad en estos animales, 2 a 3 meses después del cese del tratamiento con peginterferón alfa-2b. La administración día por medio de 262 mcg/m² (aproximadamente 3,5 a 7 veces la dosis semanal recomendada en seres humanos) no tuvo efectos sobre la duración del ciclo ni el estatus de las hormonas reproductivas. No se han estudiado los efectos del SYLATRON sobre la fertilidad masculina.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y eficacia del CYLATRON en un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado (1:1) conducido en 1256 pacientes con melanoma AJCC en Etapa III, quirúrgicamente resecaados dentro de los 84 días de la disección del ganglio linfático regional. Los pacientes fueron aleatorizados para integrarse al grupo en observación (sin terapia) (n=629) o para recibir CYLATRON (n=627) en una dosis de 6 mcg/kg mediante una inyección subcutánea, 1 vez a la semana durante 8 dosis, seguido de una inyección subcutánea de 3 mcg/kg, 1 vez a la semana por un período de hasta 5 años de tratamiento total. La dosis de CYLATRON se ajustó para mantener un Estatus de Rendimiento ECOG de 0 a 1.

La mediana de la edad de la población fue de 50 años, con el 11% de los pacientes con 65 años de edad o más y un 42% eran mujeres. Cuarenta por ciento de la población del estudio presentaba compromiso ganglionar microscópico, impalpable, y un 59% tenía ganglios clínicamente palpables antes de la linfadenectomía. Un total de 54% de los sujetos tenía un ganglio linfático patológicamente positivo, un 34% tenía 2 a 4 ganglios positivos y un 12% tenía 5 o más. La mayoría de los pacientes no presentaba una segunda lesión primaria (98%). Una ulceración de la lesión primaria se encontraba presente en el 30% de los sujetos (un 52% no tenía ulceración de la lesión primaria, y el estatus era de perdido/desconocido para el 18% de los sujetos). Los lugares más frecuentes eran el tronco (43%) o las piernas (32%). El 84% tenía un puntaje de 0 en el Índice Pronóstico Internacional (IPI) y un 16% tenía un puntaje IP de 1. La principal variable de valoración fue la supervivencia sin recaída (RFS), definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización hasta la fecha más temprana de cualquier recaída (local, regional, en tránsito o distante) o de fallecimiento por cualquier causa. Las variables secundarias de valoración incluyeron la supervivencia global.

Los pacientes del grupo con CYLATRON recibieron 6 mcg/kg/semana durante una mediana de 8,0 semanas. Menos del 1% de los pacientes tomó el medicamento por más de 9 semanas para completar el régimen de administración de 6 mcg/kg/semana. Aproximadamente 1 tercio (36%) de los pacientes necesitó reducciones de la dosis y un 29% de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

pacientes requirió un retraso de la dosis, con un retraso promedio de 1,2 semanas, durante las 8 semanas iniciales de SYLATRON. Noventa y cuatro pacientes (16%) no continuaron recibiendo el régimen de administración de 3 mcg/kg/semana.

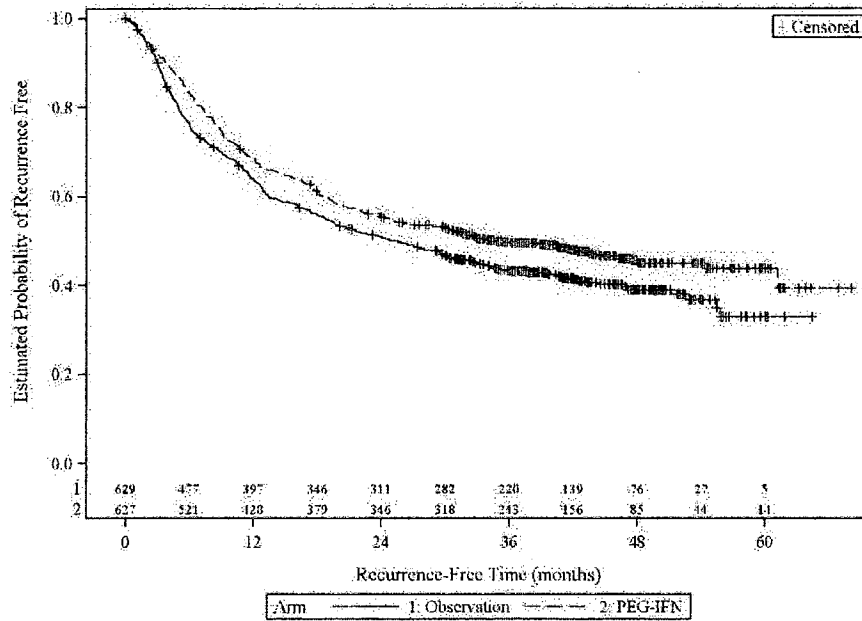
Los pacientes que continuaron recibiendo CYLATRON después de las 8 dosis iniciales, recibieron 3 mcg/kg/semana durante una mediana de duración del tratamiento de 14,3 meses. Aproximadamente la mitad (52%) de los pacientes fueron sometidos a reducciones de la dosis y un 70% requirió retrasos en la dosis (retraso promedio de 2,2 semanas).

Sobre la base de 696 eventos de RFS, determinados por el Comité Revisor Independiente, la RFS mediana fue de 34,8 meses (IC 95%: 26,1; 47,4) y 25,5 meses (IC 95%: 19,6 ; 30,8) en los grupos con SYLATRON y en observación, respectivamente. La tasa estimada de riesgos instantáneos para la RFS fue de 0,82 (IC 95%: 0,71; 0,96; log-rano no estratificado $p = 0,011$) en favor del CYLATRON. La Figura 1 muestra las curvas de Kaplan-Meier de la RFS.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL CON SOLVENTE

FIGURA 1: Curvas de Kaplan-Meier para la Supervivencia Sin Recaída



No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre el grupo con CYLATRON y el grupo en observación. Sobre la base de 525 fallecimientos, la tasa estimada de riesgos instantáneos del CYLATRON respecto del grupo en observación fue de 0,98 (IC 95%: 0,82 ; 1,16).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

| |
|---|
| Cada Envase de SYLATRON contiene: |
| Vial con 200 mcg de CYLATRON en polvo y 1 vial o ampolla con Agua Estéril para Inyectables, set de administración estéril |
| Vial con 300 mcg de CYLATRON en polvo y 1 vial o ampolla con Agua Estéril para Inyectables, set de administración estéril |
| Vial con 600 mcg de CYLATRON en polvo y 1 vial o ampolla con Agua Estéril para Inyectables, set de administración estéril |

CYLATRON se debe almacenar entre 2° y 8°C (en refrigerador). **NO CONGELAR.**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE****17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE**

- Leer el folleto de información.
- aconsejar a los pacientes respecto de que CYLATRON puede ser administrado con antipiréticos al momento de irse a acostar para minimizar los síntomas "tipo gripe" (que incluyen escalofríos, fiebre, dolores musculares, dolor articular, dolor de cabeza, cansancio).
- aconsejar a los pacientes respecto de mantenerse hidratados en caso de experimentar síntomas "tipo gripe".
- aconseje a los pacientes y a sus cuidadores informar inmediatamente al profesional de la salud que les atiende cualquier síntoma de depresión o ideas suicidas durante el tratamiento y hasta por 6 meses después de la última dosis.
- Utilizar CYLATRON durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].
- Instruir a los pacientes respecto de no reutilizar ni compartir las jeringas o agujas.
- Instruir a los pacientes acerca de una adecuada eliminación de los viales, jeringas y agujas.

INSTRUCCIONES DE USO

Asegúrese de leer, entender y seguir estas instrucciones antes de inyectarse la solución de CYLATRON. Su médico debiera mostrarle cómo preparar, medir e inyectar adecuadamente el CYLATRON antes que usted lo use por primera vez. Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.

Antes de comenzar, reúna todos los elementos que necesitará usar para preparar e inyectarse el CYLATRON. Para cada inyección, usted necesitará un envase de CYLATRON en vial, el que contiene:

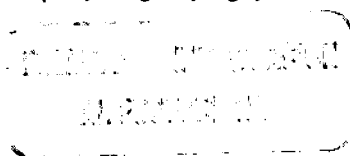
- 1 vial de CYLATRON polvo
- 1 vial o ampolla de agua estéril para inyectable (solvente)
- Set de administración estéril

También necesitará:

- 1 bola de algodón o gasa
- Un envase desechable a prueba de pinchazos para eliminar las jeringas, agujas y viales usados.

Importante:

- **No reutilice ni comparta las jeringas o agujas.**
- El vial del CYLATRON reconstituido debiera ser usado inmediatamente. No reconstituya más de 1 vial de CYLATRON a la vez. Si no usa inmediatamente el vial de la solución preparada, almacénela en un refrigerador y ocúpela dentro de 24 horas. Vea la parte final de estas Instrucciones de Uso para obtener información acerca de "¿Cómo debiera almacenar el CYLATRON?"
- Asegúrese de contar con la jeringa y aguja adecuadas para usar el CYLATRON. Su médico debiera indicarle qué jeringas y agujas usar para inyectar el CYLATRON.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE****¿Cómo debo preparar una dosis de CYLATRON?**

Antes de inyectarse el CYLATRON, el polvo debe mezclarse con 0,7 ml de agua estéril para inyectables (solvente) que viene en el envase del CYLATRON.

1. Encuentre una superficie de trabajo plana, limpia, bien iluminada.
2. Obtenga 1 envase de su CYLATRON. Verifique la fecha impresa en el estuche del CYLATRON. Asegúrese que no se haya sobrepasado la fecha de vencimiento. No utilice su envase de CYLATRON si ya pasó la fecha de vencimiento. El medicamento en el vial de CYLATRON debe tener la apariencia de un comprimido blanco a blanquecino, el que puede estar entero o en pedazos, o bien como polvo.

Si usted ya mezcló la solución de CYLATRON y la guardó en el refrigerador, retírela del refrigerador antes de usarla y permita que la solución alcance la temperatura ambiente.

3. Lave sus manos con agua y jabón, enjuáguelas y séquelas con una toalla seca (ver Figura 1). Mantenga limpias su área de trabajo, sus manos y el lugar de la inyección para disminuir el riesgo de infección.

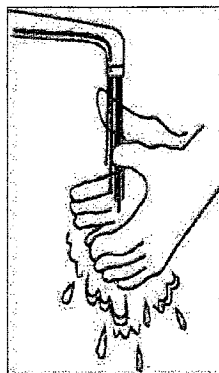


Figure 1

Las jeringas desechables tienen agujas que ya vienen colocadas y no pueden quitarse. Cada jeringa tiene una funda plástica transparente de seguridad que se coloca sobre la aguja al momento de su eliminación después de haberla usado. La funda de seguridad debe permanecer apretada contra la pestaña mientras se usa la jeringa y colocarse sobre la aguja sólo cuando esté lista para ser eliminada. (Ver Figura 2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE

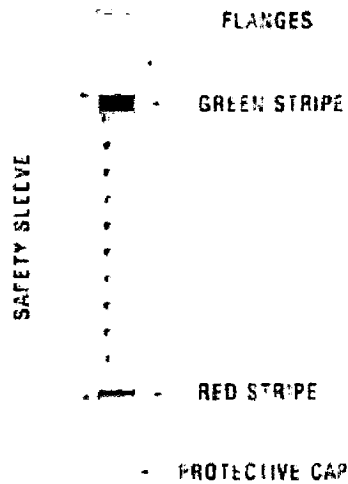


Figure 2

4. Retire el envoltorio de protección de una de las jeringas proporcionadas. Use la jeringa para los pasos 4 al 15. Asegúrese de que la funda de seguridad de la jeringa se encuentre colocada contra la pestaña. (Ver Figura 2).
5. Retire la tapa plástica protectora de la boca de los viales de agua estéril para inyectable (solvente) y CYLATRON (ver Figura 3). Limpie el tapón de goma presente en la parte superior de ambos viales con una toallita de algodón con alcohol.

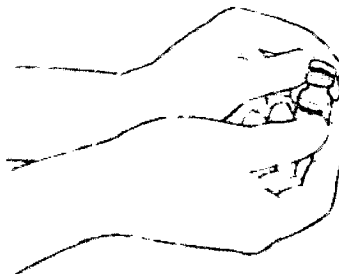
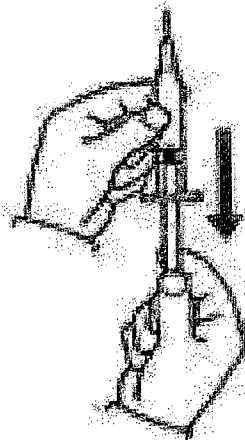
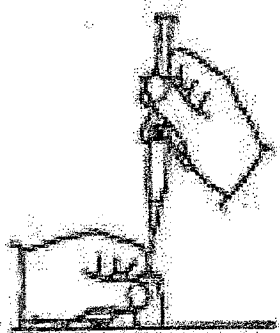
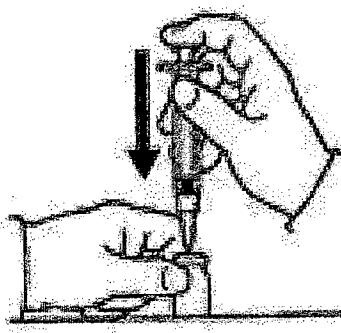


Figure 3

6. Quite cuidadosamente la tapa protectora de la aguja evitando dañar la punta de la aguja.
7. Llene la jeringa con aire tirando hacia atrás el émbolo hasta 0,7 ml. (Ver Figura 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE****Figure 4**

8. Sostenga el vial de disolvente en posición vertical. No toque con sus manos el extremo superior del vial previamente limpiado.
- Inserte la aguja a través del centro del tapón de goma del vial de solvente. (Ver Figura 5).
 - Inyecte lentamente todo el aire desde la jeringa dentro del espacio de aire sobre el diluyente del vial. (Ver Figura 6).

**Figure 5****Figure 6**

9. Voltee el vial al revés y asegúrese que la punta de la aguja esté dentro del líquido.
10. Extraiga sólo 0,7 ml de solvente retirando el émbolo hasta la marca de 0,7 ml sobre el costado de la jeringa. (Ver Figura 7).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE****Figure 7**

11. Con la aguja aún insertada en el vial, verifique si la jeringa tiene burbujas de aire.
 - Si hay burbujas de aire, déle suavemente a la jeringa unos golpes con su dedo hasta que las burbujas de aire suban a la parte superior de la jeringa.
 - Empuje lentamente el émbolo para sacar las burbujas de aire.
 - Si usted empuja el diluyente de regreso al vial, retire lentamente el émbolo para extraer la cantidad correcta de disolvente dentro de la jeringa.
12. Retire la aguja del vial. (ver Figura 8). No permita que la jeringa toque nada.

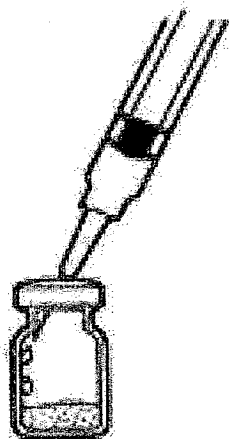
**Figure 8**

13. Bote el vial del solvente.
14. Inserte la aguja a través del centro del tapón de goma del vial del CYLATRON polvo. No toque el tapón de goma previamente limpiado.
 - Coloque la punta de la aguja, en un ángulo, contra el costado del vial. (Ver Figura 9).
 - Empuje lentamente el émbolo hacia abajo para inyectar los 0,7 ml de solvente. El flujo de solvente debiera correr por el costado del vial.



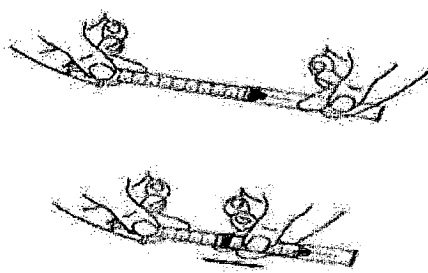
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

- Para prevenir la formación de burbujas, no aplique el flujo de solvente directamente sobre el medicamento en el fondo del vial.

**Figure 9**

15. Retire la aguja del vial.

- Sujete firmemente la funda de seguridad y colóquela sobre la aguja expuesta hasta que escuche un clic (ver Figura 10). La raya verde de la funda de seguridad cubrirá completamente la raya roja sobre la aguja. Elimine la jeringa, aguja y vial en el recipiente a prueba de pinchazos.

**Figure 10**

16. Gire suavemente el vial haciendo un movimiento circular, hasta que el CYLATRON se disuelva completamente (todo se mezcle). (Ver Figura 11).

- No agite el vial. Si algo de polvo permanece sin disolver en el vial, volteo suavemente el vial hasta que todo el polvo se haya disuelto.
- Es posible que la solución se vea turbia o con burbujas durante algunos minutos. Si se forman burbujas de aire, espere hasta que la solución se asiente y todas las burbujas suban.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

Figure 11
NO AGITAR

17. Después que el CYLATRON se disuelva completamente, la solución debe ser transparente, incolora y sin partículas. Es normal observar un anillo de espuma o burbujas sobre la superficie.
 - No use la solución de mezcla si observa partículas en ella, o si no es transparente ni incolora. Elimine la jeringa y la aguja en el recipiente a prueba de pinchazos. (Ver la sección "¿Cómo debo eliminar las jeringas, agujas y viales usados?"). Entonces, repita los pasos 1 al 17 con un nuevo vial de CYLATRON y solvente para preparar una nueva jeringa.
18. Después de disuelto totalmente el CYLATRON polvo, limpie nuevamente el tapón de goma con una toallita de algodón con alcohol antes de extraer su dosis.
19. Retire el envoltorio de la segunda jeringa proporcionada. Usted la usará para administrarse la inyección.
 - Retire con cuidado la tapa protectora de la aguja. Llene la jeringa con aire empujando el émbolo al número en el costado de la jeringa (ml) que coincide con su dosis prescrita. (Ver Figura 12).



Figure 13

- Inserte la aguja dentro del vial que contiene la solución de CYLATRON. Inyecte el aire en el centro del vial. (Ver Figura 14).

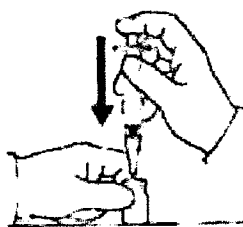
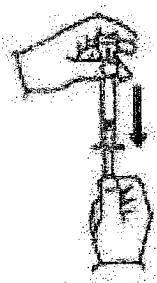


Figure 14

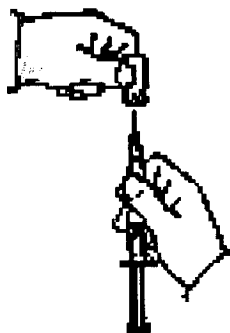


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

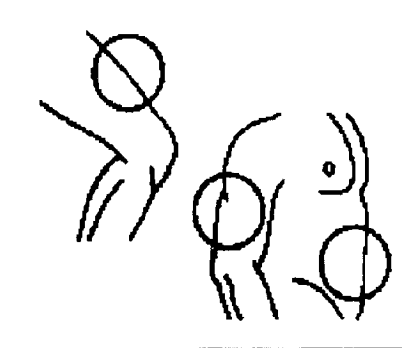
20. Voltee el vial de CYLATRON. Asegúrese que la punta de la aguja se encuentre dentro de la solución de CYLATRON.
- Sostenga el vial y la jeringa con una mano. Asegúrese que la punta de la aguja se encuentre dentro de la solución de CYLATRON. Con la otra mano, retire lentamente el émbolo para llenar la jeringa con la cantidad exacta de CYLATRON dentro de la jeringa que le indicó usar su médico. (Ver Figura 15).

**Figure 15**

21. Verifique si existen burbujas en la jeringa. Si observa alguna burbuja, sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Golpee suavemente la jeringa hasta que las burbujas de aire suban. Entonces, empuje lentamente el émbolo para sacar las burbujas de aire. Si empuja solución dentro del vial, retire lentamente el émbolo para extraer nuevamente la cantidad correcta de CYLATRON de vuelta a la jeringa.
- Cuando esté listo para inyectarse el medicamento, retire la aguja del vial. (Ver Figura 16).

**Figure 16****¿Cómo debo escoger un lugar para la inyección?**

Los mejores lugares para colocarse una inyección son aquellas áreas con una capa de grasa entre la piel y el músculo, como su muslo, la superficie externa de su brazo, y su abdomen (ver Figura 17). No se coloque una inyección en el área cercana a su ombligo o cintura. Si usted es muy delgado, sólo debe usar el muslo o la cara externa del brazo para inyectarse.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE****Figure 17**

Usted debe usar un lugar diferente cada vez que se inyecte CYLATRON para ayudar a evitar la aparición de dolor en algún lugar. No se inyecte la solución de CYLATRON dentro de un área donde la piel se encuentre irritada, roja, con moretones, infectada o tenga cicatrices, estrías o bultos.

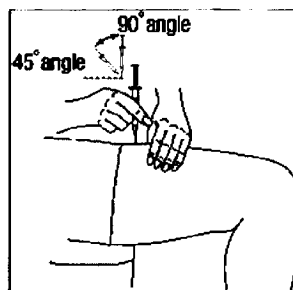
¿Cómo debo inyectarme una dosis de CYLATRON?

22. Limpie la piel donde se colocará la inyección con una toallita de algodón con alcohol. Espere que el área se seque.

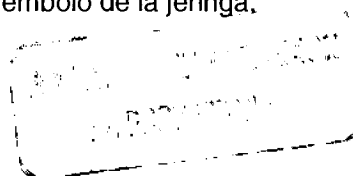
- Asegúrese que la funda de seguridad de la jeringa se encuentre colocada firmemente contra el costado de la jeringa de modo que la aguja esté totalmente expuesta. (Ver Figura 2).

23. Con una mano, sujete un pliegue de piel. Con su otra mano, tome la jeringa y sosténgala como un lápiz.

- Introduzca la aguja, dentro de la piel que está sujetando, en un ángulo de 45-90 grados con un movimiento rápido tipo dardo (ver la Figura 18).

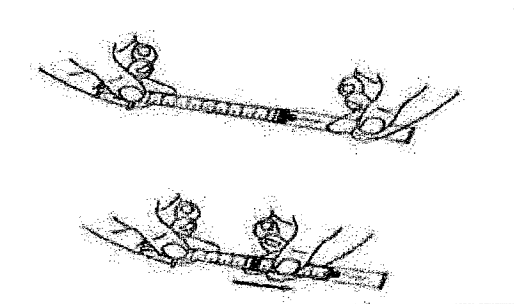
**Figure 18**

- Después de insertar la aguja, quite la mano que usó para sujetar su piel. Úsela para sujetar el cuerpo de la jeringa.
- Retire muy lentamente el émbolo de la jeringa.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

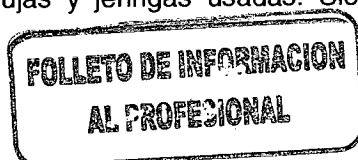
- Si no aparece sangre en la jeringa, inyecte el medicamento empujando suavemente el émbolo en todo su recorrido dentro del cuerpo de la jeringa, hasta vaciarla.
 - Si aparece sangre en la jeringa, la aguja ha ingresado a un vaso sanguíneo. No inyecte.
 - Retire la aguja y bote la jeringa y la aguja en el recipiente a prueba de pinchazos. (Ver el paso 24 y los pasos de eliminación más adelante).
 - Entonces, repita los pasos 1 al 23 con un nuevo vial de CYLATRON y disolvente para preparar una nueva jeringa, e inyecte el medicamento en un nuevo lugar.
24. Cuando la jeringa se vacíe, retire la aguja fuera de la piel.
- Coloque una bola de algodón o gasa sobre el lugar de la inyección y presione por varios segundos. No masajee el lugar de la inyección.
 - Si existiera sangrado, coloque un parche curita.
25. Luego de inyectarse su dosis:
- Sujete firmemente la funda de seguridad y colóquela sobre la aguja expuesta hasta que escuche un clic y la raya verde de la funda de seguridad cubra completamente la raya roja sobre la aguja (ver Figura 19).

**Figure 19**

26. Elimine la jeringa, aguja y viales de CYLATRON usados en el recipiente desechable a prueba de pinchazos. (Ver "¿Cómo debo eliminar las jeringas, agujas y viales usados?").

¿Cómo debo eliminar las jeringas, agujas y viales usados?

- Bote las jeringas, agujas y viales usados en un recipiente a prueba de pinchazos, recipiente para elementos cortantes, o dentro de un recipiente duro como un tarro metálico con tapa. Siempre coloque las agujas mirando hacia abajo. No utilice recipientes de vidrio o plástico transparente. **Mantenga siempre el recipiente para elementos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.**
- No bote las jeringas, agujas usadas ni el recipiente a prueba de pinchazos en el tarro de basura de la casa ni tampoco debe reciclarlas.
- Verifique con su médico las instrucciones acerca de la manera adecuada de eliminar las agujas y jeringas usadas. Es posible que existan leyes locales o estatales acerca de cómo eliminar las agujas y jeringas usadas. Siempre siga las instrucciones que le entregue su médico



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**CYLATRON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL
CON SOLVENTE**

¿Cómo debo almacenar CYLATRON?

- Antes de mezclar, CYLATRON se debe almacenar entre 2° y 8°C (en refrigerador). **NO CONGELAR.**
- Después de mezclar, use el CYLATRON inmediatamente o guárdelo en el refrigerador hasta por 24 horas entre 2°C y 8°C. Bote cualquier solución mezclada de CYLATRON que no se usó dentro de 24 horas.
- No congele el CYLATRON.
- Guarde el CYLATRON lejos del calor.
- **Mantenga el CYLATRON y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**