

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM® RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL, Pegfilgrastim

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada contiene 6 mg de pegfilgrastim* en 0,6 mL de solución inyectable. La concentración es de 10 mg/mL basada sólo a proteína**.

* Se produce por tecnología del DNA recombinante en *Escherichia coli*, seguida de conjugación con polietilenglicol (PEG).

** La concentración es de 20 mg/mL si se incluye la parte del PEG.

La potencia de este producto no debe compararse con la potencia de otras proteínas pegiladas o no pegiladas de la misma clase terapéutica. Para más información, ver sección FARMACOLOGÍA.

Excipientes:**Según fórmula aprobada en el registro sanitario**

Cada jeringa prellenada contiene 30 mg de sorbitol (E420)

Cada jeringa prellenada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio (ver ADVERTENCIAS).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, factores estimuladores de colonias

Código ATC: L03AA13

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

El factor humano estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) es una glucoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Pegfilgrastim es un conjugado covalente del FEC-G humano recombinante (r-metHuG-CSF) con una molécula de polietilenglicol (PEG) de 20 kd. Pegfilgrastim es una forma de duración sostenida de filgrastim como consecuencia de una menor eliminación renal. Pegfilgrastim y filgrastim presentan el mismo mecanismo de acción, causando un aumento marcado de los neutrófilos en sangre periférica en 24 horas, con elevaciones mínimas de los monocitos y/o linfocitos. Similar a filgrastim, los neutrófilos producidos en respuesta a pegfilgrastim presentan una funcionalidad normal o mejorada como demuestran las pruebas de quimiotaxis y de función fagocítica. Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyéticos, el FEC-G ha demostrado propiedades estimuladoras sobre las células endoteliales humanas *in vitro*. El FEC-G puede promover el crecimiento de las células mieloides, incluyendo las células tumorales y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

En dos estudios pivotaes, doble ciego con asignación aleatoria, en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, etapa II-IV, tratados con quimioterapia mielosupresora consistente en doxorubicina y docetaxel, el uso de pegfilgrastim, como dosis única una vez por ciclo, redujo la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril de forma similar a la observada con la administración diaria de filgrastim (una mediana de 11 días de administración). En

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

ausencia de soporte con factor de crecimiento, se ha descrito que este régimen de quimioterapia suele resultar en una duración media de la neutropenia de grado 4 de 5 a 7 días, y de un 30-40% de incidencia de neutropenia febril. En un ensayo (n = 157) que usó una dosis fija de 6 mg de pegfilgrastim, la duración media de la neutropenia grado 4 para el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,8 días comparado con 1,6 días del grupo tratado con filgrastim (0,23 días de diferencia, IC de 95%: -0,15; 0,63). Durante el ensayo completo, el porcentaje de neutropenia febril fue de 13% en los pacientes tratados con pegfilgrastim comparado con 20% de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia del 7%, IC de 95%: -19%; 5%). En el segundo ensayo (n = 310) en el que se usó una dosis ajustada según el peso (100 mcg/kg), la duración media de la neutropenia grado 4 en el grupo tratado con pegfilgrastim fue de 1,7 días, comparado con 1,8 días en el grupo tratado con filgrastim (diferencia de 0,03 días, IC de 95%: -0,36; 0,30). El porcentaje total de neutropenia febril fue del 9% en los pacientes tratados con pegfilgrastim y de 18% de los pacientes tratados con filgrastim (diferencia 9%, IC de 95%: -16,8%; -1,1%).

Se evaluó en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de mama, el efecto de pegfilgrastim sobre la incidencia de neutropenia febril, tras la administración de un régimen de quimioterapia asociado a una tasa de neutropenia febril de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos). Se asignaron aleatoriamente 928 pacientes para recibir una dosis única de pegfilgrastim o de placebo, aproximadamente 24 horas (Día 2) posterior a la administración de quimioterapia en cada ciclo. La incidencia de neutropenia febril fue menor en los pacientes que recibieron pegfilgrastim comparado con placebo (1% versus 17%, p< 0,001). La incidencia de hospitalizaciones y uso de antibióticos IV asociados con un diagnóstico clínico de neutropenia febril, fue menor en el grupo de pegfilgrastim comparado con el del placebo (1% versus 14%, p< 0,001; y 2% versus 10%, p< 0,001).

En un ensayo de fase II, doble ciego, de asignación aleatoria, con un número reducido de pacientes (n = 83) con leucemia mieloide aguda *de novo* que recibían quimioterapia, se comparó pegfilgrastim (dosis única de 6 mg) con filgrastim administrados durante la quimioterapia de inducción. La mediana del tiempo de recuperación de la neutropenia grave fue de aproximadamente 22 días en ambos grupos de tratamiento. No se estudiaron los efectos a largo plazo (ver PRECAUCIONES).

En un ensayo fase II (n = 37), abierto, multicéntrico, de asignación aleatoria en pacientes pediátricos con sarcoma, que recibieron 100 µg/Kg de pegfilgrastim tras un ciclo de quimioterapia con vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida (VAdriaC/IE), se observó una mayor duración de la neutropenia grave (neutrófilos < 0,5 x 10⁹) en niños menores entre 0-5 años (8,9 días), comparado con niños de mayor edad, entre 6-11 años y entre 12-21 años (6 días y 3,7 días, respectivamente) y adultos. Adicionalmente, se observó mayor incidencia de neutropenia febril en niños menores entre 0-5 años (75%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y entre 12-21 años (70% y 33%, respectivamente) y adultos (ver REACCIONES ADVERSAS y FARMACOCINÉTICA).

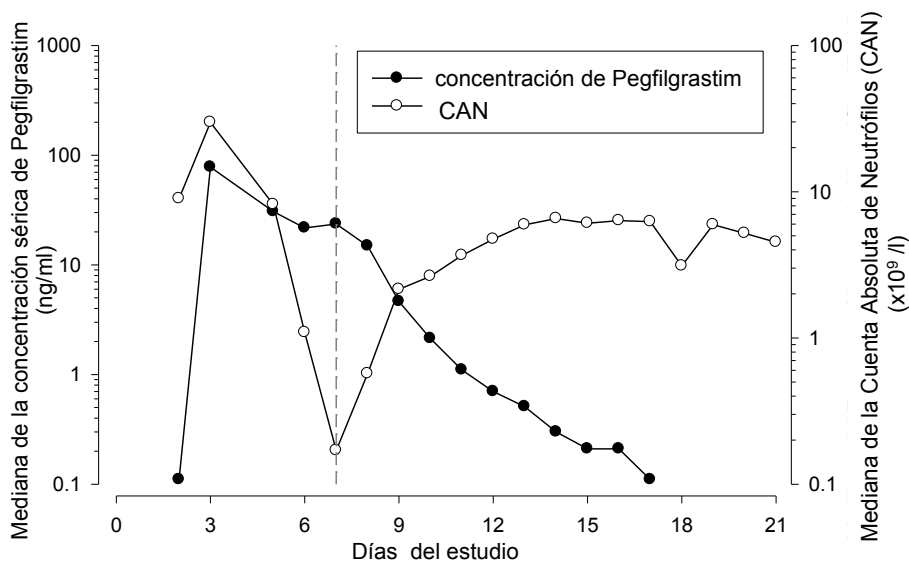
FARMACOCINÉTICA

Tras una sola dosis subcutánea de pegfilgrastim, la concentración sérica máxima ocurre de 16 a 120 horas después de la administración y las concentraciones séricas de pegfilgrastim se mantienen durante el periodo de neutropenia posterior a la quimioterapia mielosupresora. La eliminación de pegfilgrastim es no lineal con respecto a la dosis; el aclaramiento o eliminación sérica de pegfilgrastim disminuye al aumentar la dosis. Pegfilgrastim parece eliminarse

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

principalmente por el aclaramiento mediado por neutrófilos, que se satura a altas dosis. Consistente con un mecanismo de aclaramiento autorregulado, la concentración sérica de pegfilgrastim disminuye rápidamente al comenzar la recuperación de los neutrófilos (ver figura 1).

Figura 1. Perfil de la mediana en la concentración sérica de pegfilgrastim y la cuenta Absoluta de Neutrófilos (CAN) en pacientes tratados con quimioterapia después de la administración de una única inyección de 6 mg



Debido al mecanismo de aclaramiento regulado por neutrófilos, no se espera que la farmacocinética de pegfilgrastim se vea afectada por insuficiencia renal o hepática. En un ensayo abierto de dosis única ($n = 31$), las diferentes etapas de la insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal con requerimientos de diálisis no tuvieron impacto sobre la farmacocinética de pegfilgrastim.

Personas de edad avanzada

Los escasos datos disponibles indican que la farmacocinética de pegfilgrastim en personas de edad avanzada (> 65 años) es similar a la de los adultos.

Población pediátrica

La farmacocinética de pegfilgrastim se estudió en 37 pacientes pediátricos con sarcoma, quienes recibieron 100 mcg/kg de pegfilgrastim tras completar la quimioterapia con VAdriaC/IE. El grupo de menor edad (0-5 años) presentó una media de exposición más alta a pegfilgrastim (AUC) (\pm Desviación Estándar) ($47,9 \pm 22,5$ mcg·hr/mL) que los niños de mayor edad entre 6-11 años y entre 12-21 años ($22,0 \pm 13,1$ mcg·hr/mL y $29,3 \pm 23,2$ mcg·hr/mL, respectivamente) (ver FARMACOLOGÍA). Con la excepción del grupo de edad más joven (0-5 años), la AUC media en pacientes pediátricos fue similar a la de pacientes adultos con cáncer de mama de alto riesgo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

en etapas II-IV que recibieron 100 mcg/kg de pegfilgrastim después de finalizar el tratamiento con doxorubicina/docetaxel (ver REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA).

INDICACIONES

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera "exento de sodio".

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

PRECAUCIONES

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo* (ver FARMACOLOGÍA). Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Neulastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides *in vitro* y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes menores de 55 años con leucemia mieloide aguda *de novo* con citogenética t(15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), en particular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo (ver REACCIONES ADVERSAS).

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales (ver REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

El tratamiento con Neulastim solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administren agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes (ver REACCIONES ADVERSAS). Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

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

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

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

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

INTERACCIONES

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, Neulastim debe administrarse 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos Neulastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Neulastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de Neulastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de Neulastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre Neulastim y cualquier otro medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La influencia de Neulastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

Fertilidad

Pegfilgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas hembras y machos a dosis semanales acumuladas de aproximadamente 6 a 9 veces más elevadas de la dosis humana recomendada (basada en el área de superficie corporal).

Embarazo

No existen o los datos sobre la utilización de pegfilgrastim en mujeres embarazadas son limitados. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. No está recomendado el uso de Neulastim en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No existe información suficiente sobre la excreción de Neulastim / metabolitos en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Debe establecerse la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con Neulastim, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

REACCIONES ADVERSASResumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuentes [$\geq 1/10$]) y dolor músculo-esquelético (muy frecuentes). El dolor óseo fue generalmente de intensidad leve a moderada, transitorio y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o subsecuentes con Neulastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuentes [$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$]). En pacientes en tratamiento con Neulastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuentes) (ver PRECAUCIONES).

Síndrome de fuga capilar, el cual puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento; se ha notificado raramente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos; ver PRECAUCIONES y sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" a continuación.

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim (ver PRECAUCIONES).

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), potencialmente mortal (ver PRECAUCIONES).

Ref.: RF696292/15

Reg.ISP N°:B-2642/16

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes (ver PRECAUCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

Tabla de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹	Crisis de células falciformes ² ; Leucocitosis ¹ Esplenomegalia ² ; Ruptura esplénica ²		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Elevación del ácido úrico		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹				
Trastornos vasculares				Síndrome de fuga capilar ¹	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de distrés respiratorio del adulto ² ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar)		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos gastrointestinales	Náusea ¹				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) ^{1,2} ; Vasculitis cutánea ^{1,2}		
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo Dolor músculo-esquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello.				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo dolor) ¹	Dolor torácico no cardíaco		
Exploraciones complementarias			Incremento en la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ ; Elevaciones transitorias en las pruebas de función hepática para ALT o AST ¹		

¹ Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" abajo.

² Se ha identificado este evento adverso en la monitorización postcomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

respaldaron la autorización de comercialización. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 932 pacientes que recibieron Neulastim en siete ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos poco frecuentes de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas malignas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado acontecimientos poco frecuentes de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neulastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben Neulastim.

De forma inicial o en tratamientos posteriores a Neulastim, se han notificado (frecuentemente $\geq 1/100$ a $< 1/10$) reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo dolor y eritema.

Se han notificado casos poco frecuentes de leucocitosis (cuenta de leucocitos $> 100 \times 10^9/L$) (ver PRECAUCIONES).

Elevaciones reversibles, leves a moderadas en ácido úrico y en fosfatasa alcalina, sin efectos clínicos asociados; y elevaciones reversibles en lacto deshidrogenasa, sin efectos clínicos asociados fueron poco frecuentes en pacientes tratados con Neulastim después de la quimioterapia citotóxica.

Se observó de manera muy frecuente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Elevaciones poco frecuentes en las pruebas de la función hepática: ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa), han sido observadas en pacientes después de recibir tratamiento con pegfilgrastim posterior a la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y retornan al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar durante la postcomercialización con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que reciben múltiples quimioterapéuticos o sometidos a aféresis (ver PRECAUCIONES).

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños menores, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad, entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue dolor óseo (ver FARMACOLOGÍA y FARMACOCINÉTICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN

El tratamiento con Neulastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

La dosis recomendada de Neulastim es de 6 mg (una jeringa prellenada) por cada ciclo de quimioterapia, administrada 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Método de administración

Neulastim se administra por inyección subcutánea. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Neulastim en niños. En REACCIONES ADVERSAS, FARMACOLOGÍA y FARMACOCINÉTICA, se describen los datos disponibles actualmente, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal.

SINTOMAS Y TRATAMIENTO DE SOBREDOSIS

Se han administrado por vía subcutánea dosis únicas de 300 µg/kg a un número limitado de voluntarios sanos y a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin eventos adversos graves. Los eventos adversos fueron similares a aquellos que se observaron en los pacientes que recibieron dosis menores de pegfilgrastim.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, especialmente con soluciones de cloruro sódico.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

PRESENTACIÓN

Caja conteniendo 1 jeringa prellenada de 6 mg/0,6 mL de Neulastim solución inyectable.

Antes de administrar, la solución de Neulastim debe ser inspeccionada visualmente y estar libre de partículas. Solamente deben inyectarse las soluciones que sean transparentes e incoloras.

La agitación excesiva puede producir el agregamiento de pegfilgrastim, haciéndolo biológicamente inactivo.

Dejar que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente antes de inyectarla.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

INSTRUCCIONES PARA INYECTAR CON LA JERINGA PRELLENADA DE NEULASTIM**INSTRUCCIONES PARA INYECTAR CON LA JERINGA PRELLENADA DE NEULASTIM SIN GUARDA DE AGUJA.**

Esta sección contiene información de cómo administrarse a sí mismo una inyección de Neulastim. 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.

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

Usted necesitará ponerse su inyección en el tejido justo debajo de la piel. Es lo que se llama una inyección subcutánea.

Equipo necesario

Para administrarse una inyección subcutánea necesitará:

- Una nueva jeringa prellenada de Neulastim; y
- algodón con alcohol o similar

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

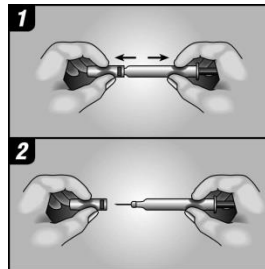
1. Retire la jeringa del refrigerador.
2. No agite la jeringa prellenada.
3. **No** retire la cubierta de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.
4. Compruebe la fecha de expiración de la etiqueta de la jeringa prellenada (Vence). No la use si ha pasado el último día del mes indicado.
5. Compruebe el aspecto de Neulastim. Debe ser un líquido transparente e incoloro. No lo utilice si observa partículas en el mismo.
6. Para una inyección más cómoda, deje la jeringa en el ambiente durante 30 minutos para que esta alcance la temperatura ambiente o sostenga la jeringa prellenada suavemente entre sus manos durante unos minutos. **No** caliente Neulastim de ninguna otra forma (por ejemplo, no lo caliente en el microondas ni en agua caliente).
7. **Lávese cuidadosamente las manos.**
8. Busque una superficie cómoda, limpia, y bien iluminada y coloque todo el equipo necesario a su alcance.

¿Cómo preparo mi inyección de Neulastim?

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

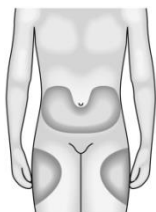
Antes de inyectarse Neulastim, debe hacer lo siguiente:

1. Tome la jeringa y tire suavemente de la cubierta de la aguja sin girarla. Tire derecho como se muestra en las figuras 1 y 2. No toque la aguja ni empuje el émbolo.



2. 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.
3. 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, excepto por el área cerca del ombligo.

Si la inyección se la pone otra persona, también se la puede poner en la parte posterior de los brazos.

¿Cómo ponerse la inyección?

1. Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol.
2. Pellizque la piel (sin apretar) entre el pulgar y el índice. Inserte la aguja en la piel.
3. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante. Empuje el embolo hasta la base para inyectar todo el líquido.
4. Después de inyectar el líquido, 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. No use el resto de Neulastim que haya podido quedar en la jeringa.

Recuerde

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

Utilice cada jeringa para una sola inyección. Si tiene algún problema, no dude en pedir ayuda y consejo a su médico o enfermero

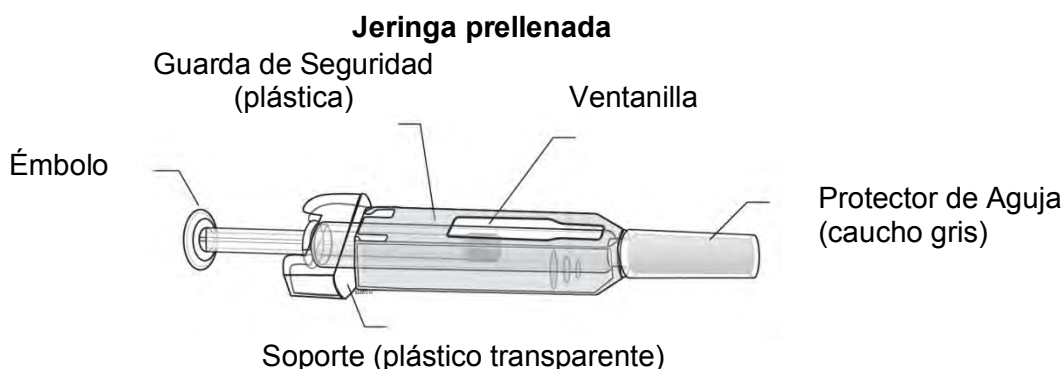
Deshacerse de las jeringas usadas

- 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 ayudarán a proteger el medio ambiente.

INSTRUCCIONES PARA INYECTAR CON LA JERINGA PRELLENADA DE NEULASTIM CON GUARDA DE AGUJA.

Esta sección contiene información de cómo administrarse a sí mismo una inyección de NEULASTIM. 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 de Neulastim con guarda manual de aguja



Antes de comenzar

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

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

Equipo:

Para administrarse una inyección subcutánea necesitará:

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

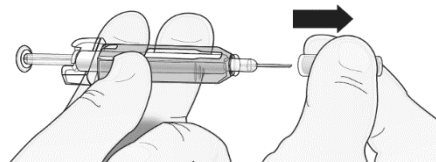
¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Neulastim?

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

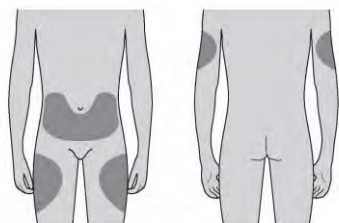
Antes de inyectarse Neulastim, debe hacer lo siguiente:

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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

¿Dónde me pongo la inyección?

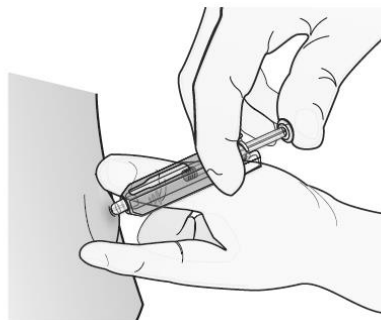


Los lugares más adecuados para ponerse la inyección son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si la inyección se la pone otra persona, también se la puede poner en la parte posterior de los brazos como se muestra en la figura.

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

¿Cómo ponerse la inyección?

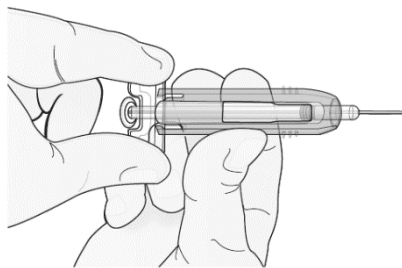
1. Desinfecte la piel usando un algodón con alcohol y pellízquela (sin apretar) entre el pulgar y el índice.
2. Inserte totalmente la aguja en la piel como le ha enseñado su doctor, enfermero o farmacéutico.
3. Inyecte la dosis prescrita subcutáneamente como lo ha indicado su doctor, enfermero o farmacéutico.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



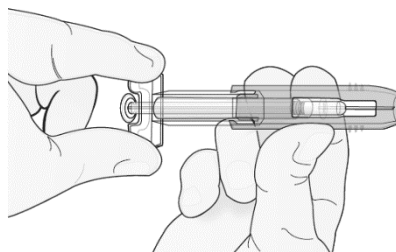
5. Retire la aguja y suelte la piel.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEULASTIM RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

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 Neulastim 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** en acuerdo con la normativa local. Pregunte a su farmacéutico como eliminar los medicamentos que ya no se necesitan. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

APROBADO EN CHILE BAJO EL NÚMERO DE REGISTRO: Reg. ISP N° B-XXXX