

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neupogen 30 MU (0,6 mg/ml) solución inyectable en jeringa precargada filgrastim

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades (300 microgramos (μg)) de filgrastim en 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Filgrastim (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *E. coli* (K12).

Excipientes que poseen una actividad reconocida:

Cada ml de solución contiene de 0,0015 a 0,0023 mmol o de 0,035 a 0,052 mg de sodio y 50 mg de sorbitol (E420).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Concentrado para solución para perfusión en jeringa precargada.

Solución transparente incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

La eficacia y seguridad de Neupogen es similar en adultos y en niños que están recibiendo quimioterapia citotóxica.

Neupogen está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC).

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, y con una historia de infecciones severas o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Neupogen está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

4.2 Posología y forma de administración

Quimioterapia citotóxica convencional

La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes de finalizada la quimioterapia citotóxica. Neupogen se administra en inyección subcutánea diaria o en perfusión intravenosa diaria, diluido en glucosa al 5% y aplicado durante 30 minutos (ver sección 6.6). La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual. Durante los ensayos clínicos aleatorios se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día).

La dosificación diaria de Neupogen se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de Neupogen. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con Neupogen hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Neupogen antes de que se alcance el nadir teórico de neutrófilos.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

La dosis inicial recomendada de Neupogen es de 1,0 MU (10µg)/kg/día, que se administra en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien 1,0 MU (10µg)/kg/día en perfusión subcutánea continua de 24 horas al día. Neupogen debe diluirse en 20 ml de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

La primera dosis de Neupogen no debe aplicarse en las primeras 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, pero sí que deberá ser administrada durante las primeras 24 horas de la perfusión de la médula ósea.

Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Neupogen se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de Neupogen
>1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU/kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos más	Suspender Neupogen
Si el RAN desciende a <1,0 x 10 ⁹ /l durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de Neupogen siguiendo las etapas indicadas	

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

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

La dosis recomendada de Neupogen cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día que se administra en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en

inyección subcutánea en dosis única diaria durante 5 a 7 días consecutivos. En perfusión Neupogen debe diluirse en 20 ml de glucosa al 5% (ver sección 6.6). Tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de Neupogen debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Neupogen, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5µg)/kg/día, que se administra diariamente, en inyección subcutánea, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de $< 0,5 \times 10^9/l$ a $> 5,0 \times 10^9/l$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Para la movilización de las PBPCs en donantes sanos previa al trasplante de PBPC alogénica

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Neupogen debe administrarse por vía subcutánea a dosis de 10 µg/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso del receptor.

Pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12µg)/kg/día, que se administra por vía subcutánea como dosis única o en varias tomas. Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5µg)/kg/día, que se administra por vía subcutánea en dosis única o repartida en varias tomas.

Ajuste de la dosis: Neupogen se debe administrar diariamente en inyección subcutánea para alcanzar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9/l$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria y prolongada de Neupogen. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/l$ y $10 \times 10^9/l$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Neupogen por encima de $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Otras particularidades

El tratamiento con Neupogen debe administrarse únicamente en un centro oncológico con experiencia en la terapia con G-CSF y en hematología, que disponga de las facilidades diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis se deberían realizar en colaboración con un centro de oncología-hematología con una aceptable experiencia en este campo y donde la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas pueda ser realizada correctamente.

Los ensayos clínicos con Neupogen han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no puede establecerse ninguna recomendación sobre una posología específica.

Los estudios de Neupogen en pacientes con alteración grave en la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la NCG y cáncer

El 65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados con NCG.

Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

En pacientes con infección por VIH

Para la recuperación de la neutropenia

La dosis inicial recomendada de Neupogen es 0,1 MU (1 µg)/kg/día administrado diariamente mediante inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos (RAN > 2,0 x 10⁹/l). En los ensayos clínicos, > 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 µg)/kg/día para revertir la neutropenia.

Para mantener el recuento normal de neutrófilos

Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando subcutáneamente 30 MU (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos > 2,0 x 10⁹/l. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN > 2,0 x 10⁹/l, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN > 2,0 x 10⁹/l.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neupogen no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas.

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

Crecimiento de las células malignas

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

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución.

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes menores de 55 años y con LMA *de novo* con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16)) no está establecida.

Otras precauciones especiales

La monitorización de la densidad ósea probablemente debe realizarse en todo paciente tratado con Neupogen durante más de 6 meses que presente una enfermedad osteoporótica de base.

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

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

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

Leucocitosis

La administración de Neupogen a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3µg/kg/día) se acompaña de un recuento leucocitario de $100 \times 10^9/l$ o superior en menos del 5% de los casos. No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con Neupogen. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/l$ después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Sin embargo, durante la movilización de PBPCs, la administración de Neupogen debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/l$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

Se deberá tener especial cautela con los pacientes tratados con quimioterapia de altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos).

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., con las dosis plenas de acuerdo al protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombopenia y anemia. Por eso, debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administran agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida de producir trombopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombopenia tras la quimioterapia mieloablative o mielosupresora.

Otras precauciones especiales

Aún no se conoce el efecto de Neupogen en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea).

Han sido notificados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante de médula ósea alogénico (ver sección 5.1).

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escáneres óseos. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34⁺ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensiva, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran, durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

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

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis.

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

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios.

La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. Aún así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mielóide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de aumento del tamaño del bazo y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos (y pacientes), después de la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs). Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (ej. examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

En la experiencia postcomercialización, muy raramente se han notificado efectos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltrados en el pulmón, disnea e hipoxia) en donantes sanos. En

caso de sospecha o confirmación de acontecimientos adversos pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales para los receptores de PBPCs alogénicas movilizadas con Neupogen

Los datos disponibles indican que, en comparación con el trasplante de médula ósea, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica.

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

Hemograma

El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. En los pacientes que desarrollen trombopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $<100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Neupogen de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

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

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG y diferenciarlo de otros procesos hematológicos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con neutropenia crónica grave tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

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

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen. El 31% de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Neupogen y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo, disminuyó o quedó frenado al reducir la dosis y, sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

La hematuria/proteinuria ocurren en un pequeño número de pacientes, por lo que es necesario efectuar un análisis regular de la orina para controlar esta complicación.

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

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Hemograma

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de Neupogen pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de Neupogen.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Neupogen no evita la trombopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de poder recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombopenia o anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba).

Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión

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

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace fatal, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Neupogen. El médico deberá tener precaución y evaluar minuciosamente los potenciales beneficios y riesgos, al considerar la administración de Neupogen en pacientes con anemia de células falciformes.

En todos los pacientes

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

Neupogen contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/ml, por lo que se considera libre de sodio.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimuladores de las colonias de granulocitos (G-CSFs), debería registrarse claramente en el historial del paciente la marca comercial del producto administrado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de Neupogen desde 24 horas

antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Neupogen y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético o citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

4.6 Embarazo y lactancia

No se conoce la seguridad de Neupogen en la mujer embarazada. En la literatura hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. No hay evidencias en los ensayos clínicos en ratas y conejos de que Neupogen sea teratogénico. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos, pero ningún tipo de malformación. Por eso, se debe valorar siempre el posible riesgo para el feto del empleo de Neupogen frente a los beneficios terapéuticos esperados en la mujer embarazada.

Se desconoce si Neupogen se excreta en leche materna. No se recomienda su uso en mujeres durante el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Todas las reacciones adversas han sido clasificadas siguiendo el orden basado en la clasificación de órganos-sistema MedDRA.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La clasificación de las reacciones adversas se basa en los siguientes grupos de frecuencia:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100, < 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$
Desconocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

En los pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a Neupogen, después de aplicar las dosis recomendadas, consistieron en dolor musculoesquelético leve a moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3%. En general, el dolor musculoesquelético responde a los analgésicos habituales. Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden anomalías urinarias, especialmente, disuria leve o moderada.

En los ensayos clínicos aleatorios y controlados con placebo, Neupogen no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. Los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Neupogen/quimioterapia y placebo/quimioterapia

consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, inflamación de la mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo, estreñimiento y dolor.

La administración de Neupogen a las dosis recomendadas produjo un aumento reversible, dependiente de la dosis y, en general, leve a moderado de la lactodeshidrogenasa, fosfatasa alcalina, ácido úrico y gamma-glutamyl transferasa en aproximadamente el 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente.

Se han descrito ocasionalmente descensos transitorios de la presión arterial, que no requieren tratamiento clínico.

Han sido notificados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante de médula ósea alogénico (ver sección 5.1).

De forma esporádica se han observado también problemas vasculares del tipo de enfermedad veno-oclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales en pacientes tratados con quimioterapia a dosis altas seguido de trasplante autólogo de médula ósea. No se ha podido establecer una relación causal con Neupogen.

Clasificación de órganos-sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Ácido úrico elevado en sangre
	Frecuentes	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Raros	Angiopatía
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos Dolor laringofaríngeo
	Muy raros	Infiltración en el pulmón
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Gamma-glutamyl transferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Muy raros	Anormalidad urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga Astenia Inflamación de la mucosa Dolor torácico
	Poco frecuentes	Dolor

En la movilización de PBPCs en donantes sanos

La reacción adversa notificada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos $>50 \times 10^9/l$) en el 41% de los donantes y trombopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) después de la administración de filgrastim y los procesos de aféresis en el 35% de los donantes.

Se han notificado aumentos leves, transitorios de la fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa y el ácido úrico en donantes sanos tratados con filgrastim, sin secuelas clínicas.

Muy raramente se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide.

Se ha notificado dolor de cabeza, atribuido a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de aumento del tamaño del bazo y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs) (ver sección 4.4).

Clasificación de órganos-sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucocitosis Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Trastornos esplénicos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre
	Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Poco frecuentes	Exacerbación de la artritis reumatoide

En pacientes con NCG

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de Neupogen en los pacientes con NCG ocurren con muy poca frecuencia y tienden a reducirse con el tiempo.

Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a Neupogen son el dolor óseo y el dolor musculoesquelético generalizado.

Otras reacciones adversas observadas comprenden esplenomegalia, que puede ser progresiva en algunos casos y trombocitopenia. Generalmente en menos del 10% de los pacientes, se ha observado cefalea y diarrea al comienzo de la terapia con Neupogen. También se ha observado anemia y epistaxis.

Asimismo, se han observado aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos del ácido úrico, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina. También, se han observado de forma transitoria descensos moderados de glucosa en sangre en situaciones de no ayuno.

Otros efectos adversos, posiblemente relacionados con el tratamiento de Neupogen observados en menos del 2% de los pacientes con NCG, consisten en reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y erupción.

Se ha observado una vasculitis cutánea tras el empleo prolongado de Neupogen en el 2% de los pacientes con NCG. Se han descrito muy pocos casos de proteinuria/hematuria.

Clasificación de órganos-sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia Esplenomegalia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Trastornos esplénicos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Glucosa disminuida en sangre Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia Vasculitis cutánea Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Osteoporosis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Hematuria Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de inyección

En pacientes con VIH

En los ensayos clínicos, los únicos efectos adversos que se consideraron relacionados con la administración de Neupogen de un modo consistente fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo predominantemente de leve a moderado, y mialgias. La incidencia de dichos efectos era similar a la descrita en los pacientes con cáncer.

La esplenomegalia se notificó relacionada con el tratamiento con Neupogen en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderado durante la exploración física y el transcurso clínico fue benigno; a ningún paciente se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con Neupogen.

Clasificación de órganos-sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trastornos esplénicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético

Experiencia postcomercialización

En pacientes con cáncer

Se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen. Se desconoce el mecanismo de vasculitis en pacientes tratados con Neupogen.

Se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda).

En algunos casos individuales se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide.

Se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración en el pulmón resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser mortales (ver sección 4.4).

En pacientes con cáncer, se han notificado reacciones de hipersensibilidad durante la experiencia postcomercialización, incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento. En conjunto, estas reacciones son más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Neupogen, en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

En donantes sanos

Se han notificado casos de anafilaxia en donantes sanos durante la experiencia postcomercialización.

Durante la experiencia postcomercialización, se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración en el pulmón, disnea e hipoxia) en donantes sanos (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

El efecto de la sobredosis de Neupogen no se conoce. La interrupción del tratamiento con Neupogen se acompaña, habitualmente, de una disminución a la mitad de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citocinas, código ATC: L03AA02

G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Neupogen contiene r-metHuG-CSF (filgrastim) que aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas y mínimamente el de monocitos. Filgrastim también induce un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con relación a los valores iniciales en algunos pacientes con neutropenia crónica grave; alguno de estos pacientes muestran eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento de los neutrófilos depende de la dosis, cuando se aplica la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta al filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de la función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1-2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización, pero no la incidencia de fiebre o infecciones documentadas, después del tratamiento de inducción con

quimioterapia en la leucemia mieloide aguda o tras una terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea. No se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea.

La administración de filgrastim, bien solo o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica. Estas células progenitoras de sangre periférica autóloga (PBPCs) se pueden recolectar y transfundir después de altas dosis de terapia citotóxica, bien junto con trasplante de médula ósea o en lugar de éste. La transfusión de las PBPCs acelera la recuperación hematopoyética, reduciendo el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Los receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas movilizadas con Neupogen experimentaron una recuperación hematopoyética significativamente más rápida que los tratados con trasplante alogénico de médula ósea, resultando en una disminución significativa del tiempo hasta la recuperación de las plaquetas sin soporte externo.

Un estudio retrospectivo europeo que evaluaba el uso de G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemia aguda sugirió aumento del riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) y mortalidad cuando se administraba G-CSF. En otro estudio retrospectivo internacional en pacientes con leucemia mieloide aguda y crónica, no se observó efecto sobre el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, TRM, ni mortalidad. Un metanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, incluyendo los resultados de nueve ensayos prospectivos de asignación aleatoria, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio caso-control, no detectaron un efecto en el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped aguda, enfermedad de injerto contra el huésped crónica o mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

Riesgo Relativo (95% IC) de enfermedad de injerto contra el huésped y TRM después del tratamiento con G-CSF tras trasplante de médula ósea

Publicación	Período de Estudio	N	Enfermedad de injerto contra el huésped aguda, Grado II-IV	Enfermedad de injerto contra el huésped crónica	TRM
Metanálisis (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio europeo retrospectivo (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio internacional retrospectivo (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aEl análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este periodo; algunos estudios utilizaron GM-CSF

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

Utilización de filgrastim para la movilización de PBPCs en donantes sanos previo al trasplante alogénico de PBPCs

En donantes sanos, la administración subcutánea de 10 µg/kg/día durante 4 a 5 días consecutivos permite obtener $\geq 4 \times 10^6$ células CD34⁺ /kg de peso del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucocitaféresis.

El empleo de filgrastim en pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia crónica grave (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica y neutropenia idiopática) induce un aumento mantenido

del recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica y reduce el número de infecciones y procesos relacionados.

La administración de filgrastim a pacientes con infección por VIH mantiene el recuento de neutrófilos en los niveles normales permitiendo la administración de la medicación antiviral y/u otras medicaciones mielosupresoras. No hay evidencia de que los pacientes con infección por VIH tratados con filgrastim presenten un aumento de la replicación del VIH.

Como otros factores de crecimiento hematopoyéticos, *in vitro* el G-CSF ha demostrado tener propiedades estimuladoras sobre las células endoteliales humanas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El aclaramiento de filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, tras su administración subcutánea e intravenosa. La semivida de eliminación de filgrastim es de aproximadamente 3,5 horas con un aclaramiento aproximado de 0,6 ml/min/kg. La perfusión continua de Neupogen a lo largo de periodos de hasta 28 días en pacientes que se recuperan del trasplante de médula ósea autóloga no se asocia a acumulación farmacológica y las semividas de eliminación son comparables. Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica del filgrastim tanto si se administra por vía intravenosa como subcutánea. Las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10 ng/ml durante 8 a 16 horas después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 ml/kg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos de relevancia para el prescriptor adicionales a los ya incluidos en otras secciones de esta Ficha Técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio*

Sorbitol (E420)

Polisorbato 80

Agua para preparaciones inyectables

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

6.2 Incompatibilidades

Neupogen no debe diluirse en soluciones salinas.

El filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos.

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos excepto los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

La estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la

solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2°C y 8°C, a no ser que la dilución se haya realizado bajo condiciones de asepsia validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C y 8°C.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta de forma adversa a la estabilidad de Neupogen.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 1 ó 5 jeringas precargadas de 0,5 ml de solución inyectable de Neupogen.

Las jeringas precargadas son de vidrio tipo I y tienen una aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada en el extremo de la jeringa precargada. La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex). Ver sección 4.4.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

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

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

Neupogen no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Neupogen son para uso único.

Neupogen, diluido en glucosa al 5%, es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
European Logistics Center. Minervum 115
4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.314

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 octubre 2001

Fecha de renovación: junio 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2011