



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FILGRASTIM

ZARZIO 30 MU/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA P.B.1261

ZARZIO 48 MU/0,5 ml SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA P.B.1262

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA Y SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, factores estimulantes de colonias.

Código ATC: L03AA02.

3.1. Farmacodinamia

Zarzio es un medicamento biosimilar.

El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y la liberación de neutrófilos funcionales de la médula ósea. Zarzio contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), que aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica en un plazo de 24 horas, con un incremento de escasa magnitud en las cifras de monocitos. En algunos pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), filgrastim también puede inducir un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con respecto a los valores iniciales; algunos de estos pacientes pueden presentar eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento del recuento de neutrófilos depende de la dosis cuando se aplica conforme a 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 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, la gravedad y la 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 las hospitalizaciones después del tratamiento de inducción con quimioterapia para la leucemia mieloide aguda o la terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre e infecciones documentadas no se redujo en ninguna de las dos situaciones citadas. La duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea tampoco disminuyó.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La administración de filgrastim, solo o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. Estas PBPC autólogas 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 PBPC acelera la recuperación hematopoyética, con lo que reduce el periodo de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con filgrastim experimentaron una recuperación hematológica significativamente más rápida que los tratados con trasplante alogénico de médula ósea, con una disminución significativa del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las plaquetas sin apoyo externo

3.2. Farmacocinética

Ensayos cruzados, aleatorizados, doble ciego, de dosis únicas y múltiples, en 204 voluntarios sanos mostraron que el perfil farmacocinético de Zarzio es comparable al del producto de referencia tras su administración subcutánea e intravenosa.

Absorción

Una dosis subcutánea única de 0,5 MU/kg (5 µg/kg) dio lugar a concentraciones séricas máximas tras un T_{máx} de 4,5 ± 0,9 horas (media ± DE).

Distribución

El volumen de distribución en sangre es de alrededor de 150 ml/kg. Tras la administración subcutánea de las dosis recomendadas, las concentraciones séricas se mantuvieron por encima de 10 ng/ml durante 8 - 16 horas. Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, tanto administrado por vía intravenosa como por vía subcutánea.

Eliminación

La mediana de la semivida de eliminación sérica (t_{1/2}) de filgrastim tras dosis únicas administradas por vía subcutánea osciló desde 2,7 horas (1,0 MU/kg, 10 µg/kg) hasta 5,7 horas (0,25 MU/kg, 2,5 µg/kg) y se prolongó tras siete días de administración a 8,5 -14 horas, respectivamente.

La perfusión continua de filgrastim a lo largo de un periodo de hasta 28 días en pacientes en fase de recuperación de un trasplante autólogo de médula ósea no reveló datos indicativos de acumulación del medicamento y dio lugar a semividas de eliminación comparables

3.3. Información preclínica sobre seguridad

filgrastim se ha estudiado en ensayos de toxicidad con dosis repetidas de hasta 1 año de duración, que revelaron cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas, como aumento de los leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea,





granulopoyesis extramedular y aumento del tamaño del bazo. Dichos cambios revertieron al suspender el tratamiento.

Los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal se han estudiado en ratas y conejos. La administración (80 µg/kg/día) intravenosa de filgrastim a conejos durante el periodo de organogénesis resultó tóxica para la madre; además, se observó un aumento de los abortos espontáneos y de las pérdidas tras la implantación y una disminución del tamaño de la camada y del peso fetal medios.

De acuerdo con los datos notificados en relación con un medicamento con filgrastim similar al de referencia, se observaron resultados semejantes y un aumento de las malformaciones con la dosis de 100 µg/kg/día, una dosis tóxica para la madre equivalente a una exposición sistémica aproximada de entre 50 y 90 veces la observada en los pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. La concentración sin efectos adversos observados para la toxicidad embriofetal en este estudio fue de 10 µg/kg/día, equivalente a una exposición sistémica aproximada de entre 3 y 5 veces la observada en los pacientes tratados con la dosis clínica.

No se observó toxicidad materna ni fetal en ratas gestantes con dosis de hasta 575 µg/kg/día. Las crías de ratas que recibieron filgrastim durante el periodo perinatal y la lactancia mostraron un retraso en la diferenciación externa y un retraso en el crecimiento (≥ 20 µg/kg/día) y una ligera disminución de la tasa de supervivencia (100 µg/kg/día).

Filgrastim no mostró efectos sobre la fertilidad de ratas machos ni hembra

4. INDICACIONES

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con la excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablatoivo seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. La eficacia y la seguridad de filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En niños y adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ y una historia de infecciones graves o recurrentes, la administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Tratamiento de la neutropenia persistente (RAN $\leq 1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para el tratamiento de la neutropenia no sean adecuadas

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Quimioterapia citotóxica establecida

La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU/Kg/día (5 mcg/Kg/día). La primera dosis de filgrastim no debe administrarse antes de haber transcurrido 24 horas desde la finalización de la quimioterapia citotóxica.

La dosificación diaria se debe mantener hasta que se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento de estas células retorne a su rango normal.

Después de la quimioterapia establecida en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoides, se prevé que la duración del tratamiento necesario para alcanzar estos criterios sea de hasta 14 días. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, la posología y las pautas de administración de la quimioterapia citotóxica.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MU/Kg/día (10 mcg/Kg/día). La primera dosis de filgrastim no debe aplicarse en las primeras 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica, pero sí en un plazo menor de 24 horas con respecto a la realización de la transfusión de médula ósea

Movilización de PBPC

Pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC

La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra solo para la movilización de PBPC es de 1,0 MU/Kg/día (10 mcg/Kg/día) durante 5 - 7 días consecutivos. Momento de realización de las leucoféresis: una o dos leucoféresis en los días 5 y 6





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

suelen ser suficientes. En otras circunstancias, pueden ser necesarias leucoféresis adicionales. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la última leucoféresis.

La dosis recomendada de filgrastim para movilizar las PBPC tras una quimioterapia mielosupresora es de 0,5 MU/Kg/día (5 mcg/Kg/día), administrados diariamente desde el primer día tras la conclusión de la quimioterapia hasta que se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento de estas células alcance su rango normal. Se debe realizar la leucoféresis en el período en el que el RAN aumente de $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia extensiva, una única leucoféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucoféresis adicionales.

Donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC

Para la movilización de las PBPC en los donantes sanos antes de un trasplante alogénico de PBPC, el filgrastim debe administrarse en dosis de 1,0 MU/Kg/día (10 mcg/Kg/día) durante 4 - 5 días consecutivos. Las leucoféresis deben iniciarse el día 5 y, si fuera necesario, continuar hasta el día 6 con objeto de recoger 4×10^6 células CD34+/Kg de peso del receptor.

Neutropenia Crónica Grave (NCG)

Neutropenia congénita

La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU/Kg/día (12 mcg/Kg/día), administrada en dosis única o repartida en varias tomas.

Neutropenia idiopática o cíclica

La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU/Kg/día (5 mcg/Kg/día), administrada en dosis única o repartida en varias tomas.

Ajustes de la dosis

El filgrastim se debe administrar diariamente hasta alcanzar y poder mantener el recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9/L$. Una vez conseguida la respuesta, se establecerá la dosis mínima eficaz para mantener este nivel. Para mantener un recuento de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria a largo plazo.

Infección por VIH

Reversión de la neutropenia

La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 0,1 MU/Kg/día (1 mcg/Kg/día) administrados diariamente con ajuste de la dosis hasta un máximo de 0,4 MU/Kg/día (4 mcg/Kg/día) hasta que se alcance y pueda mantener un recuento normal de neutrófilos (RAN $> 2,0 \times 10^9/L$).





5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.4. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes de edad avanzada. Pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo y por lo tanto no es posible establecer una recomendación posológica específica.

Insuficiencia renal

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

Uso pediátrico en el contexto de la neutropenia crónica grave (NCG) y el cáncer

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados de NCG.

Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia de filgrastim son similares en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.

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

5.5. Modo de empleo o forma de administración

Quimioterapia citotóxica establecida

Filgrastim se puede administrar diariamente en inyección subcutánea o en perfusión intravenosa diluido en solución de glucosa al 5% y administrado a lo largo de 30 minutos. Es preferible la vía subcutánea en la mayoría de los casos. Hay alguna evidencia procedente de un estudio de administración en dosis única de que la administración intravenosa puede acortar la duración del efecto. La relevancia clínica de este hallazgo con respecto a la administración de múltiples dosis no está clara. La elección de la vía de administración depende de las circunstancias clínicas individuales.

En pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

Filgrastim se puede administrar en perfusión intravenosa durante 30 minutos o 24 horas, o en perfusión subcutánea continua durante 24 horas. Filgrastim se debe diluir en 20 ml de solución de glucosa al 5%.





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

Filgrastim para la movilización de PBPC cuando se usa en monoterapia:

Filgrastim se puede administrar en perfusión subcutánea continua durante 24 horas o en inyección subcutánea. Para la perfusión, filgrastim se debe diluir en 20 ml de solución de glucosa al 5%.

Filgrastim para la movilización de PBPC tras una quimioterapia mielosupresora:

Se debe administrar en inyección subcutánea.

Para la movilización de PBPC en donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC

Se debe administrar en inyección subcutánea.

Neutropenia Crónica Grave (NCG)

Se debe administrar en inyección subcutánea.

Infección por VIH

Se debe administrar en inyección subcutánea.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Sepsis, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, infección urinaria.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Trombocitopenia, anemia^e.

Frecuentes: Esplenomegalia^a, hemoglobina disminuida^e.

Poco frecuentes: Leucocitosis^a.

Raras: Rotura esplénica^a, anemia de células falciformes con crisis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad, hipersensibilidad a fármaco^a, enfermedad del injerto contra el huésped^b.

Raras: Reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Apetito disminuido^e, lactato deshidrogenasa en sangre elevada.

Poco frecuentes: Hiperuricemia, ácido úrico en sangre elevado

Raras: Glucosa en sangre disminuida, pseudogota (condro-calcinosis por pirofosfato), alteraciones del volumen de líquido.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea^a.

Frecuentes: Mareo, hipoestesia, parestesia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión.

Poco frecuentes: Enfermedad venooclusiva^d.

Raras: Aortitis, síndrome de fuga capilar^a.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Hemoptisis, disnea, tos^a, dolor orofaríngeo^{a, e}, epistaxis.

Poco frecuentes: Síndrome de distrés respiratorio del adulto^a, insuficiencia respiratoria^a, edema pulmonar^a, hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial^a, infiltración pulmonar^a, hipoxia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea^a, vómitos^a, náuseas^a.

Frecuentes: Dolor bucal, estreñimiento^a.

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Hepatomegalia, fosfatasa alcalina en sangre aumentada.

Poco frecuentes: Aspartato aminotransferasa aumentada, gamma glutamiltransferasa aumentada.





Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia^a.

Frecuentes: Erupción^a, eritema.

Poco frecuentes: Exantema maculopapuloso.

Raras: Vasculitis cutánea^a, Síndrome de Sweets (dermatosis neutrófila aguda febril).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético^c.

Frecuentes: Espasmos musculares.

Poco frecuentes: Osteoporosis.

Raras: Reducción de la densidad ósea, exacerbación de la artritis reumatoide

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria, hematuria.

Poco frecuentes: Proteinuria.

Raras: Glomerulonefritis, anomalía urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga^a, inflamación mucosa^a, pirexia.

Frecuentes: Dolor torácico^a, dolor^a, astenia^a, malestar general^e, edema periférico^e.

Poco frecuentes: Reacción en la zona de inyección.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Reacción transfusional^e.

a Ver sección c (Descripción de reacciones adversas seleccionadas)

b Se han notificado casos de EICH y muerte en pacientes tras un trasplante alogénico de médula ósea (ver sección c).

c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor de las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor del cuello.

d Se observaron casos en la situación postcomercialización en pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea o a movilización de PBPC.

e Reacciones adversas con mayor incidencia en pacientes tratados con filgrastim comparado con placebo y asociadas a las secuelas de la enfermedad maligna subyacente o de la quimioterapia citotóxica.

“Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos.

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, www.inhrr.gob.ve”.





7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han establecido definitivamente la seguridad y la eficacia de filgrastim cuando éste se administra el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim 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 filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se han investigado en ensayos clínicos las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

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

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Hipersensibilidad

Se ha notificado la aparición de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, en el tratamiento inicial o posterior en pacientes tratados con filgrastim. Interrumpir de forma permanente la administración de Zarzio en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administrar Zarzio a los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Reacciones adversas pulmonares

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser preliminares de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En estos casos, se debe interrumpir la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes tratados con filgrastim o pegfilgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resolvieron tras la reducción de la dosis o la retirada de filgrastim o pegfilgrastim. Se recomiendan controles mediante análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración y que puede ser potencialmente mortal si se retrasa el tratamiento. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de fuga capilar deben ser vigilados estrechamente y recibir tratamiento sintomático habitual, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y rotura esplénica

En general, se han notificado casos asintomáticos de esplenomegalia y casos de rotura esplénica en pacientes y donantes sanos después de la administración de filgrastim. Algunos casos de rotura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, se debe realizar un control minucioso del tamaño del bazo (p. ej., mediante exploración clínica o ecografía). Se debe considerar un diagnóstico de rotura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. La progresión del aumento del tamaño del bazo disminuyó o quedó frenada al reducir la dosis en pacientes con neutropenia crónica grave y solo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía.

Crecimiento de células malignas

El G-CSF puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se pueden observar efectos similares in vitro en algunas células no mieloides.

Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica. Filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner especial cuidado en distinguir el diagnóstico de los blastos en transformación de la leucemia mieloide crónica de los de la leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Debido a los datos limitados disponibles de seguridad y eficacia en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, filgrastim se debe administrar con precaución. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes < 55 años con LMA de Novo y buena citogenética.

Trombocitopenia

Se han notificado casos de trombocitopenia en pacientes tratados con filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En pacientes que desarrollen





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) se debe valorar la posibilidad de suspender de manera temporal el tratamiento con filgrastim o de reducir la dosis.

Leucocitosis

Se han observado recuentos leucocitarios de $100 \times 10^9/L$ o superiores en menos del 5% de los pacientes con cáncer tratados con filgrastim en dosis superiores a 0,3 MU/Kg/día ($3 \mu g/kg/día$). No se ha notificado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, en vista de los riesgos posibles relacionados con la leucocitosis grave, se debe controlar de forma periódica el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera un nivel de $50 \times 10^9/L$ después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con filgrastim.

Cuando se administre para la movilización de PBPC, el tratamiento con filgrastim se debe suspender o disminuir la dosis si el recuento de leucocitos aumenta hasta $>70 \times 10^9/L$.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que aparezca inmunogenicidad. Por lo general, los índices de generación de anticuerpos contra filgrastim son bajos. Si bien se producen anticuerpos de unión según lo esperado con todos los productos biológicos, estos no se han asociado hasta la fecha con actividad neutralizante.

Advertencias y precauciones especiales asociadas con comorbilidad

Precauciones especiales en pacientes con rasgo de células falciformes y enfermedad de células falciformes.

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con rasgo de células falciformes y enfermedad de células falciformes tratados con filgrastim. Los médicos deben tener precaución cuando prescriban filgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes.

Osteoporosis

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten una enfermedad osteoporótica de base y reciban tratamiento continuado con filgrastim durante más de 6 meses.

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

Filgrastim no se debe utilizar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas de dosificación establecidas.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia

Se debe tener especial precaución cuando se trata a los pacientes con dosis altas de quimioterapia, 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, incluidos efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

dermatológicos (consulte la información de prescripción de los quimioterapéuticos específicos utilizados).

Efecto de la quimioterapia en eritrocitos y trombocitos

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia mielosupresora. Debido a la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (p. ej., dosis completas de acuerdo con el protocolo prescrito), el paciente puede estar expuesto a un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por ello, es recomendable realizar controles periódicos del recuento de plaquetas y del hematocrito. Se deben tomar precauciones especiales cuando se administren quimioterápicos, solos o en combinación, con capacidad conocida para producir trombocitopenia grave.

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

Otras precauciones especiales

No se han estudiado los efectos de filgrastim en pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos y ejerce su efecto mediante el aumento del recuento de neutrófilos. Por lo tanto, en pacientes con disminución de las células precursoras, la respuesta de los neutrófilos puede estar disminuida (como aquellos tratados con radioterapia extensiva o quimioterapia, o en aquellos con infiltración tumoral de la médula ósea).

Se han notificado de forma ocasional trastornos vasculares, incluida la enfermedad venooclusiva y alteraciones del volumen de líquido corporal, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y de muerte en pacientes tratados con G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea.

Se ha asociado el aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento con resultados de gammagrafías óseas anormales transitorios. Esto se debe tener en cuenta al interpretar los resultados de las imágenes óseas.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim 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 extensiva pueden no manifestar una movilización suficiente de las PBPC como para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34+/kg) o una aceleración de la recuperación plaquetaria del mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran una especial toxicidad sobre el reservorio progenitor hematopoyético y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes como el melfalán, la carmustina (BCNU) y el 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 filgrastim ha mostrado ser eficaz en la movilización de las células progenitoras. Cuando se contemple la posibilidad de realizar un trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, debe prestarse especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según los criterios citados anteriormente, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo 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 filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34+ varían en función de la metodología utilizada en cada caso y, deben interpretarse 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La recomendación de un rendimiento mínimo $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34+/kg se basa en las experiencias publicadas que tuvieron como resultado una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores al indicado parecen correlacionarse 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 madre.

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.

No se han realizado evaluaciones de la seguridad y la eficacia de filgrastim en donantes sanos <16 años o >60 años.

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

En caso de ser necesaria más de una leucoféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la aféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9/L$; en general, no se recomienda efectuar aféresis si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/L$.

No deben realizarse leucoféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con alteraciones conocidas de la hemostasia.

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

Se han observado anomalías citogenéticas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. Se desconoce el significado de dichos cambios. Aun 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 un seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la vigilancia de la seguridad a largo plazo.

Precauciones especiales en receptores de PBPC alogénicas movilizadas con filgrastim

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Precauciones especiales en pacientes con NCG

Filgrastim no se debe administrar a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Hemograma

Existen también otros cambios del hemograma, como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides, que obligan a vigilar cuidadosamente los recuentos celulares.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Conviene poner especial cuidado en el diagnóstico de neutropenia crónica grave para diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, la mielodisplasia y la 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 ha observado una baja frecuencia (aproximadamente el 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en los pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos que recibieron tratamiento con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento con filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente el 12% de los pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales en condiciones basales, presentaron posteriormente anomalías, incluida una monosomía 7, en las evaluaciones repetidas sistemáticas. No está claro en la actualidad si el tratamiento a largo plazo de los pacientes con NCG los predispone a sufrir anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuarles exámenes morfológicos y citogenéticos de la médula ósea en intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas de neutropenia transitoria, como las infecciones víricas.

Se observó hematuria frecuente y proteinuria en un pequeño número de pacientes, por lo que es necesario efectuar análisis periódicos de la orina para vigilar estas complicaciones.

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

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, en especial durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden muy rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2 - 3 primeros días de tratamiento con filgrastim. A partir de entonces, se recomienda medir el RAN al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y, posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU/día (300 µg/día) de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir o nivel valle del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de cualquier dosis prevista de filgrastim.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento solo con filgrastim no evita la trombocitopenia ni la anemia causadas por los tratamientos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar los recuentos sanguíneos de forma regular (ver más arriba).

Infecciones y enfermedades malignas causantes de mielosupresión

La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas, como el complejo *Mycobacterium avium*, o a enfermedades malignas como los linfomas. En los pacientes con enfermedades malignas o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichos trastornos, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No están bien establecidos los efectos de filgrastim sobre la neutropenia causada por infecciones o tumores con infiltración de la médula ósea.

8.2. Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos con la utilización de múltiples elevados de la exposición clínica y en presencia de toxicidad para la madre. En la literatura médica hay publicaciones en las que se demuestra que filgrastim atraviesa la barrera placentaria en las mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si filgrastim/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





8.4. Fertilidad

Filgrastim no afectó a la actividad reproductora ni a la fertilidad en ratas machos ni hembras.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos tras la administración de filgrastim.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
No se use en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) o síndrome mielodisplásico (SMD).

10. SOBREDOSIS

No se han establecido los efectos de la sobredosificación con filgrastim. La interrupción del tratamiento con filgrastim suele ocasionar una reducción del 50% de los neutrófilos circulantes en el plazo de 1 a 2 días, con un retorno a los niveles normales en el plazo de 1 a 7 días.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa y subcutánea

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020

