

PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

**NEUGRAST**

Filgrastim 300 mcg/mL

**Factor de crecimiento de las colonias granulocíticas humanas recombinantes  
Solución Inyectable**

**1. COMPOSICIÓN:**

Cada jeringa precargada de 1.0 mL contiene:

Filgrastim.....300 mcg/mL

Excipientes..... c.s.p.

Excipientes: Ver sección 5.1

**2. FORMA FARMACÉUTICA:**

Solución inyectable en jeringa precargada.

Concentrado para solución para perfusión en jeringa precargada

Solución transparente e incolora.

**3. DATOS CLÍNICOS**

**3.1. INDICACIONES:**

NEUGRAST está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos). y para la reducción de la duración de la neutropenia en pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de un trasplante de médula ósea que se considera que tienen un mayor riesgo de neutropenia grave prolongada.

La seguridad y eficacia de NEUGRAST son similares en adultos y niños que reciben quimioterapia citotóxica.

NEUGRAST está indicado para la movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBPCs).

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

NEUGRAST está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN menor o igual a  $1,0 \times 10^9/l$ ) en pacientes con infección por VIH avanzada, con el fin de reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando otras opciones para controlar la neutropenia son inapropiadas.

**3.2. Posología y forma de administración**

La terapia con NEUGRAST sólo debe administrarse en colaboración con un centro oncología que tenga experiencia en el tratamiento con G-CSF y en hematología y que cuente con las instalaciones de diagnóstico necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro de oncología-hematología con aceptable experiencia en este campo y donde se pueda realizar correctamente el seguimiento de las células progenitoras hematopoyéticas.

PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

**Quimioterapia citotóxica establecida.**

*Posología*

La dosis recomendada de Filgrastim es 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de Filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En ensayos clínicos aleatorios, se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m<sup>2</sup> /día (4,0 a 8,4 µg/kg/día).

La dosificación diaria de Filgrastim debe continuar hasta que se supere el nadir de neutrófilos esperado y el recuento de neutrófilos se haya recuperado al rango normal. Tras la quimioterapia establecida para tumores sólidos, linfomas y leucemia linfoide, Se espera que la duración del tratamiento requerido para cumplir estos criterios sea de hasta 14 días. Después del tratamiento de inducción y consolidación para la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser sustancialmente mayor (hasta 38 días) según el tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia citotóxica utilizada.

En pacientes que reciben quimioterapia citotóxica, normalmente se observa un aumento transitorio en el recuento de neutrófilos 1 a 2 días después del inicio de la terapia con Filgrastim. Sin embargo, para lograr una respuesta terapéutica sostenida, el tratamiento con Filgrastim no debe suspenderse antes de que haya pasado el nadir esperado y el recuento de neutrófilos se haya recuperado al rango normal. No se recomienda la interrupción prematura del tratamiento con Filgrastim, antes del momento del nadir esperado de neutrófilos.

*Método de administración*

Filgrastim se puede administrar mediante inyección subcutánea diaria o como perfusión intravenosa diaria diluida en una solución de glucosa al 5% administrada durante 30 minutos (ver sección 5.6). En la mayoría de los casos se prefiere la vía subcutánea. Existe cierta evidencia de un estudio de administración de dosis única de que la dosificación intravenosa puede acortar la duración del efecto.

La relevancia clínica de este hallazgo para la administración de dosis múltiples no está clara. La elección de la vía debe depender de las circunstancias clínicas individuales.

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

*Posología*

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es 1,0 MU (10 µg)/kg/día. La primera dosis de Filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de médula ósea.

Una vez superado el nadir de los neutrófilos, la dosis diaria de Filgrastim debe titularse en función de la respuesta de los neutrófilos de la siguiente manera:

<b>Recuento de neutrófilos</b>	<b>Ajuste de dosis de Filgrastim</b>
> 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l durante 3 días	Reducir a 0,5 MU (5 µg)/kg/día consecutivos
Luego, si el RAN permanece > 1,0X 10 <sup>9</sup> /l durante 3 días más consecutivos	Suspender NEUGRAST
Si el RAN disminuye a < 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l durante el período de tratamiento, se debe volver a aumentar la dosis de Filgrastim de acuerdo con los pasos anteriores.	

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

*Método de administración*

### PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

Filgrastim se puede administrar mediante infusión intravenosa durante 30 minutos o 24 horas o mediante infusión subcutánea continua durante 24 horas. Filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 5.6).

#### **Para la movilización de PBPCs en pacientes sometidos a mielosupresión o Terapia mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC**

##### *Posología*

La dosis recomendada de Filgrastim para la movilización de PBPC cuando se usa solo es de 1,0 MU (10 µg)/ kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Momento de la leucoféresis: una o dos leucoféresis los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, puede ser necesaria una leucoféresis adicional. La dosificación de Filgrastim debe mantenerse hasta la última leucoféresis.

La dosis recomendada de Filgrastim para la movilización de PBPC después de la quimioterapia mielosupresora es de 0,5 MU (5 µg)/ kg/día desde el primer día después de finalizar la quimioterapia hasta que se supere el nadir de neutrófilos esperado y el recuento de neutrófilos se haya recuperado al rango normal. La leucoféresis debe realizarse durante el período en el que el RAN aumenta de  $< 0,5 \times 10^9/l$  a  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Para los pacientes que no han recibido quimioterapia extensa, una leucoféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomienda leucoféresis adicional.

##### *Método de administración*

Filgrastim para la movilización de PBPC cuando se usa solo:

Filgrastim se puede administrar mediante infusión subcutánea continua o inyección subcutánea durante 24 horas. Para perfusiones, Filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 5.6).

Filgrastim para la movilización de PBPC después de quimioterapia mielosupresora:  
Filgrastim debe administrarse mediante inyección subcutánea.

#### **Para la movilización de PBPCs en donantes normales antes del trasplante alogénico de PBPC**

##### *Posología*

Para la movilización de PBPC en donantes normales, Filgrastim debe administrarse a 1,0 MU (10 µg)/ kg/día durante 4 a 5 días consecutivos. La leucoféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse hasta el día 6 si es necesario para recolectar  $4 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg de peso corporal del receptor.

##### *Método de administración*

Filgrastim debe administrarse mediante inyección subcutánea.

#### **En pacientes con neutropenia crónica severa (SCN)**

##### *Posología*

Neutropenia congénita: La dosis inicial recomendada es 1,2 MU (12 µg)/kg/día, como dosis única o en tomas divididas.

Neutropenia idiopática o cíclica: La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, como dosis única o en tomas divididas.

*Ajuste de dosis:* Filgrastim debe administrarse diariamente mediante inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y pueda mantenerse en más de  $1,5 \times$

### PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

10<sup>9</sup>/l. Cuando se haya obtenido la respuesta se deberá establecer la dosis mínima eficaz para mantener este nivel. Se requiere una administración diaria a largo plazo para mantener un recuento adecuado de neutrófilos. Después de una o dos semanas de tratamiento, la dosis inicial puede duplicarse o reducirse a la mitad según la respuesta del paciente. Posteriormente, la dosis puede ajustarse individualmente cada 1 o 2 semanas para mantener el recuento medio de neutrófilos entre  $1,5 \times 10^9/l$  y  $10 \times 10^9/l$ . Se puede considerar un programa más rápido de aumento de dosis en pacientes que presentan infecciones graves. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron tuvieron una respuesta completa con dosis  $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . No se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Filgrastim por encima de  $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  en pacientes con SCN.

#### *Método de administración*

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Filgrastim debe administrarse mediante inyección subcutánea.

### **En pacientes con infección por VIH**

#### *Posología*

Para revertir la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es 0,1 MU (1  $\mu\text{g}$ )/kg/día, con ajuste de dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4  $\mu\text{g}$ )/kg/día hasta alcanzar y mantener un recuento normal de neutrófilos (RAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ ). En estudios clínicos,  $> 90\%$  de los pacientes respondieron a estas dosis, logrando la reversión 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  $\mu\text{g}$ )/kg/día para lograr la reversión de la neutropenia.

Para mantener recuentos normales de neutrófilos:

Cuando se haya logrado la reversión de la neutropenia, se debe establecer la dosis mínima eficaz para mantener un recuento normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a días alternos con 30 MU (300  $\mu\text{g}$ )/día. Puede ser necesario un ajuste adicional de la dosis, según lo determine el RAN del paciente, para mantener el recuento de neutrófilos en  $> 2,0 \times 10^9/l$ . En estudios clínicos, se requirió una dosis de 30 MU (300  $\mu\text{g}$ )/día de 1 a 7 días por semana para mantener el RAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ , siendo la frecuencia de dosis mediana de 3 días por semana. Puede ser necesaria una administración a largo plazo para mantener el RAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ .

#### *Método de administración*

Reversión de la neutropenia o mantenimiento de recuentos normales de neutrófilos: Filgrastim debe administrarse mediante inyección subcutánea.

### **Personas mayores**

Los ensayos clínicos con Filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes de edad avanzada, pero no se han realizado estudios especiales en este grupo y, por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones de dosificación específicas.

### **Pacientes con insuficiencia renal**

Los estudios de Filgrastim en pacientes con deterioro grave de la función renal o hepática demuestran que presenta un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al observado en individuos normales. En estas circunstancias no es necesario ajustar la dosis.

### **Uso pediátrico en entornos SCN y oncológicos.**

El sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo SCN

### **PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR**

tenían menos de 18 años. La eficacia del tratamiento fue clara para este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No hubo diferencias en los perfiles de seguridad para los pacientes pediátricos tratados por SCN.

Los datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim son similares tanto en adultos como en niños que reciben quimioterapia citotóxica.

Las recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos son las mismas que las de adultos que reciben quimioterapia citotóxica mielosupresora.

### **3.3. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.

### **3.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

#### Advertencias y precauciones especiales según las indicaciones

##### *Hipersensibilidad*

Se ha informado hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, que ocurren durante el tratamiento inicial o posterior en pacientes tratados con Filgrastim. Suspenda permanentemente Filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre Filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Filgrastim o Pegfilgrastim.

##### *Efectos adversos pulmonares*

Se han informado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, después de la administración de GCSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden tener un mayor riesgo. La aparición de signos pulmonares, como tos, fiebre y disnea, junto con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser signos preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se debe suspender el tratamiento con Filgrastim y administrar el tratamiento adecuado.

##### *Glomerulonefritis*

Se ha informado glomerulonefritis en pacientes que reciben Filgrastim y Pegfilgrastim. Generalmente, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la retirada de Filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda la monitorización del análisis de orina.

##### *Síndrome de fuga capilar*

Después de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos se ha notificado síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, y se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollen síntomas de síndrome de fuga capilar deben ser monitorizados estrechamente y recibir el tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 3.8).

##### *Esplenomegalia y rotura esplénica*

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos de rotura esplénica en pacientes y donantes normales después de la administración de Filgrastim.

### PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

Algunos casos de rotura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, se debe controlar cuidadosamente el tamaño del bazo (p. ej., examen clínico, ecografía). Se debe considerar un diagnóstico de rotura esplénica en donantes y/o pacientes que reportan dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro. Se ha observado que las reducciones de dosis de Filgrastim retardan o detienen la progresión del agrandamiento del bazo en pacientes con neutropenia crónica grave, y en el 3% de los pacientes se requirió una esplenectomía.

#### *Crecimiento de células malignas*

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

#### *Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica*

La seguridad y eficacia de la administración de Filgrastim en pacientes con No se han establecido síndrome mielodisplásico o leucemia mielógena crónica. Filgrastim no está indicado para su uso en estas condiciones. Se debe tener especial cuidado para distinguir el diagnóstico de transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de la leucemia mieloide aguda.

#### *Leucemia mieloide aguda*

En vista de los datos limitados de seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria, Filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de Filgrastim en pacientes con LMA *de novo* menores de 55 años con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

#### *Trombocitopenia*

Se ha informado trombocitopenia en pacientes que reciben. Se deben controlar estrechamente los recuentos de plaquetas, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim.

Se debe considerar la interrupción temporal o la reducción de la dosis de Filgrastim en pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollen Filgrastim trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ ).

#### *Leucocitosis*

Se han observado recuentos de glóbulos blancos de  $100 \times 10^9/l$  o superiores en menos del 5% de los pacientes con cáncer que reciben Filgrastim en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ). No se han informado efectos indeseables directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Sin embargo, en vista de los riesgos potenciales asociados con la leucocitosis grave, se debe realizar un recuento de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento con Filgrastim. Si el recuento de leucocitos excede  $50 \times 10^9/l$  después del nadir esperado, se debe suspender el tratamiento con Filgrastim inmediatamente. Cuando se administra para la movilización de PBPC, se debe suspender el tratamiento con Filgrastim o reducir su dosis si el recuento de leucocitos aumenta a  $> 70 \times 10^9/l$ .

#### *Inmunogenicidad*

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra Filgrastim son generalmente bajas. Los anticuerpos de unión ocurren como se esperaba con todos los productos biológicos; sin embargo, en la actualidad no se han asociado con actividad neutralizante.

## PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

### *Aortitis*

Se ha informado 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 aumento de los marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante tomografía computarizada y generalmente se resolvió después de la retirada del G-CSF. Véase también la sección 3.8.

### Advertencias y precauciones especiales asociadas con comorbilidades.

#### *Precauciones especiales en el rasgo de células falciformes y la anemia de células falciformes*

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos mortales, con el uso de Filgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes. Los médicos deben tener precaución al recetar Filgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

#### *Osteoporosis*

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en pacientes con enfermedades óseas osteoporóticas subyacentes que se someten a tratamiento continuo con Filgrastim durante más de 6 meses.

### Precauciones especiales en pacientes con cáncer.

Filgrastim no debe usarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosificación establecidos.

#### *Riesgos asociados con mayores dosis de quimioterapia*

Se debe tener especial precaución al tratar pacientes con quimioterapia en dosis altas, porque no se ha demostrado una mejor evolución del tumor y las dosis intensificadas de agentes quimioterapéuticos pueden provocar un aumento de la toxicidad, incluidos efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte la información de prescripción de los agentes quimioterapéuticos específicos utilizados).

#### *Efecto de la quimioterapia sobre eritrocitos y trombocitos.*

El tratamiento con Filgrastim solo no excluye la trombocitopenia y la anemia debidas a la quimioterapia mielosupresora. Debido a la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (por ejemplo, dosis completas según el esquema prescrito), el paciente puede tener un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda un control regular del recuento de plaquetas y del hematocrito. Se debe tener especial cuidado al administrar agentes quimioterapéuticos únicos o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas de Filgrastim reduce la profundidad y la duración de la trombocitopenia después de una quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

#### *Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y pulmón*

En el entorno de los estudios observacionales postcomercialización, el síndrome mielodisplásico (MDS) y la leucemia mieloide aguda (LMA) se han asociado con el uso de Pegfilgrastim, un medicamento alternativo al G-CSF, junto con quimioterapia y/o

### **PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR**

radioterapia en el cáncer de mama y de pulmón. pacientes. No se ha observado una asociación similar entre Filgrastim y MDS/AML. No obstante, los pacientes con cáncer de mama y los pacientes con cáncer de pulmón deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de MDS/AML.

#### *Otras precauciones especiales*

No se han estudiado los efectos de Filgrastim en pacientes con progenitores mieloides sustancialmente reducidos. Filgrastim actúa principalmente sobre los precursores de neutrófilos para ejercer su efecto en la elevación del recuento de neutrófilos. Por lo tanto, en pacientes con precursores reducidos la respuesta de los neutrófilos puede estar disminuida (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia extensa, o aquellos con infiltración de médula ósea por tumor).

Ocasionalmente se han notificado trastornos vasculares, incluida la enfermedad venooclusiva y alteraciones del volumen de líquidos, en pacientes sometidos a quimioterapia de dosis alta seguida de un trasplante.

Ha habido notificaciones de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y muertes en pacientes que recibieron G-CSF después de un alotrasplante de médula ósea (ver secciones 3.8 y 4.1).

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento se ha asociado con gammagrafías óseas anormales transitorias. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las imágenes óseas.

#### Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

##### *Movilización*

No existen comparaciones aleatorias prospectivas 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 pacientes individuales y entre ensayos de laboratorio de células CD34<sup>+</sup> significa que la comparación directa entre diferentes estudios es difícil. Por tanto, es difícil recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe considerarse en relación con los objetivos generales del tratamiento para un paciente individual.

##### *Exposición previa a agentes citotóxicos.*

Los pacientes que se han sometido a una terapia mielosupresora previa muy extensa pueden no mostrar una movilización suficiente de PBPC para lograr el rendimiento mínimo recomendado ( $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg) o una aceleración de la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos presentan toxicidades particulares para el conjunto de progenitores hematopoyéticos y pueden afectar negativamente a la movilización de progenitores. Agentes como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino, cuando se administran durante períodos prolongados antes de intentar la movilización de progenitores, pueden reducir el rendimiento de los progenitores. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU juntos con Filgrastim, ha demostrado ser eficaz para la movilización de progenitores. Cuando se prevé un trasplante de PBPC, es aconsejable planificar el procedimiento de movilización de células madre en las primeras etapas del tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de progenitores movilizados en estos pacientes antes de la administración de quimioterapia en dosis altas. Si



### **PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR**

los rendimientos son inadecuados, según lo medido por los criterios anteriores, se deben considerar formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo de los progenitores.

#### *Evaluación de los rendimientos de células progenitoras.*

Al evaluar el número de células progenitoras recolectadas en pacientes tratados con Filgrastim, se debe prestar especial atención al método de cuantificación. Los resultados del análisis de citometría de flujo de los números de células CD34<sup>+</sup> varían según la metodología precisa utilizada y las recomendaciones de números basadas en estudios realizados en otros laboratorios deben interpretarse con precaución.

El análisis estadístico de la relación entre el número de células CD34<sup>+</sup> reinfundidas y la tasa de recuperación de plaquetas después de altas dosis de quimioterapia indica una relación compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de  $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg se basa en la experiencia publicada que da como resultado una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores a esto parecen correlacionarse con una recuperación más rápida, mientras que los inferiores con una recuperación más lenta.

#### Precauciones especiales en donantes normales sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no proporciona un beneficio clínico directo a los donantes normales y sólo debe considerarse para fines de alotrasplante de células madre.

La movilización de PBPC debe considerarse únicamente en donantes que cumplan con los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio normales para la donación de células madre, con especial atención a los valores hematológicos y las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Filgrastim no se han evaluado en donantes normales < 16 años o > 60 años.

Se observó trombocitopenia transitoria (plaquetas <  $100 \times 10^9/l$ ) después de la administración de Filgrastim y leucoféresis en el 35% de los sujetos estudiados. Entre estos, se informaron dos casos de plaquetas <  $50 \times 10^9/l$  y se atribuyeron al procedimiento de leucoféresis.

Si se requiere más de una leucoféresis, se debe prestar especial atención a los donantes con plaquetas <  $100 \times 10^9/l$  antes de la leucoféresis; en general no se debe realizar aféresis si plaquetas <  $75 \times 10^9/l$ .

La leucoféresis no debe realizarse en donantes anticoagulados o que tengan defectos conocidos en la hemostasia.

Los donantes que reciben G-CSFs para la movilización de PBPC deben ser monitoreados hasta que los índices hematológicos vuelvan a la normalidad.

#### *Precauciones especiales en receptores de PBPCs alogénicas movilizadas con NEUGRAST*

Los datos actuales indican que las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas con un mayor riesgo de GvHD aguda y crónica en comparación con el trasplante de médula ósea.

#### Precauciones especiales en pacientes con SCN

**PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR**

Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita severa que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

*Recuentos de células sanguíneas*

Se producen otros cambios en las células sanguíneas, como anemia y aumentos transitorios de progenitores mieloides, que requieren una estrecha vigilancia de los recuentos celulares.

*Transformación a leucemia o síndrome mielodisplásico.*

Se debe tener especial cuidado en el diagnóstico de SCN para distinguirlos de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, la mielodisplasia y la leucemia mieloide.

Antes del tratamiento se deben realizar recuentos sanguíneos completos con recuento diferencial y de plaquetas, y una evaluación de la morfología y el cariotipo de la médula ósea.

Hubo una baja frecuencia (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicos (MDS) o leucemia en pacientes de ensayos clínicos con SCN tratados con Filgrastim. Esta observación sólo se ha realizado en pacientes con neutropenia congénita. Los MDS y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y tienen una relación incierta con la terapia con Filgrastim. Posteriormente se encontró que un subconjunto de aproximadamente el 12% de los pacientes que tenían evaluaciones citogenéticas normales al inicio tenían anomalías, incluida la monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. Actualmente no está claro si el tratamiento a largo plazo de pacientes con SCN predispondrá a los pacientes a anomalías citogenéticas, MDS o transformación leucémica. Se recomienda realizar exámenes morfológicos y citogenéticos de la médula ósea de los pacientes a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

*Otras precauciones especiales*

Deben excluirse las causas de neutropenia transitoria, como las infecciones virales.

La hematuria fue común y la proteinuria se produjo en un pequeño número de pacientes. Se deben realizar análisis de orina periódicos para controlar estos eventos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en recién nacidos y pacientes con neutropenia autoinmune.

**Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH**

*Recuentos de células sanguíneas*

Se debe controlar estrechamente el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. Algunos pacientes pueden responder muy rápidamente y con un aumento considerable del recuento de neutrófilos a la dosis inicial de Filgrastim. Se recomienda medir el RAN diariamente durante los primeros 2 o 3 días de la administración de 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 por semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la dosificación intermitente de 30 MU (300 µg)/día de Filgrastim, puede haber grandes fluctuaciones en el RAN del paciente con el tiempo. Para determinar el RAN mínimo o nadir de un paciente, se recomienda tomar muestras de sangre para medir el RAN inmediatamente antes de cualquier dosis programada con Filgrastim.

*Riesgo asociado con mayores dosis de medicamentos mielosupresores*

### PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

El tratamiento con Filgrastim solo no excluye la trombocitopenia y la anemia debidas a medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis más altas o una mayor cantidad de estos medicamentos con la terapia con Filgrastim, el paciente puede tener un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda un control regular de los recuentos sanguíneos (ver arriba).

#### *Infecciones y neoplasias malignas que causan mielosupresión.*

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas que se infiltran en la médula ósea, como el complejo *Mycobacterium avium*, o neoplasias malignas como el linfoma. En pacientes con infecciones malignas o infiltrantes de la médula ósea conocidas, considere la terapia adecuada para el tratamiento de la afección subyacente, además de la administración de Filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. Los efectos de Filgrastim sobre la neutropenia debida a una infección infiltrante de la médula ósea o a una neoplasia maligna no se han establecido bien.

#### Todos los pacientes

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

Filgrastim contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Es posible que los bebés y los niños pequeños (menores de 2 años) aún no sean diagnosticados con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). Los medicamentos (que contienen sorbitol/fructosa) administrados por vía intravenosa pueden poner en peligro la vida y deben estar contraindicados en esta población a menos que exista una necesidad clínica abrumadora y no haya alternativas disponibles.

Se debe realizar un historial detallado con respecto a los síntomas de IHF de cada paciente antes de recibir este medicamento.

NEUGRAST contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por jeringa precargada, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSFs), el Nombre comercial del producto administrado debe registrarse claramente en la historia clínica del paciente.

### **3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. En vista de la sensibilidad de las células mieloides que se dividen rápidamente a la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el uso de Filgrastim en el período comprendido entre 24 horas antes y 24 horas después de la quimioterapia. La evidencia preliminar de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Filgrastim y 5-fluorouracilo indica que la gravedad de la neutropenia puede verse exacerbada.

Aún no se han investigado en ensayos clínicos las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos y citoquinas.

Dado que el litio promueve la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Filgrastim. Aunque esta interacción no ha sido investigada formalmente, no hay

**PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR**

evidencia de que sea dañina.

**3.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

No hay datos o estos son limitados sobre el uso de Filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha observado una mayor incidencia de pérdida de embriones en conejos con múltiplos elevados de la exposición clínica y en presencia de toxicidad materna (ver sección 4.3). Existen informes en la literatura donde se ha demostrado el paso transplacentario de Filgrastim en mujeres embarazadas.

No se recomienda Filgrastim durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Filgrastim/metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/bebés. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Filgrastim teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Filgrastim no afectó al rendimiento reproductivo ni a la fertilidad en ratas macho o hembra (ver sección 4.3).

**3.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Filgrastim puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pueden producirse mareos tras la administración de Filgrastim (ver sección 3.8).

**3.8. Efectos indeseables**

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con Filgrastim incluyen: reacción anafiláctica, eventos adversos pulmonares graves (incluyendo neumonía intersticial y SDRA), síndrome de fuga capilar, esplenomegalia/rotura esplénica grave, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con SCN, GvHD en pacientes que reciben transferencia alogénica de médula ósea o trasplante de células progenitoras de células sanguíneas periféricas y crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor de huesos, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello), anemia, vómitos y náuseas. En ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en el 10% y severo en el 3% de los pacientes.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas.

Los datos de la siguiente tabla describen las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y notificaciones espontáneas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

MedDRA órgano del sistema clase	Reacciones adversas			
	Muy común ( $\geq 1/10$ )	Común ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Poco común ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Septicemia Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Trombocitopenia Anemia <sup>c</sup>	Esplenomegalia <sup>a</sup> Hemoglobina disminuida <sup>e</sup>	Leucocitosis <sup>a</sup>	rotura esplénica <sup>a</sup> Anemia falciforme con crisis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad Hipersensibilidad medicamentosa <sup>a</sup> Enfermedad de injerto contra huésped <sup>b</sup>	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		Disminución del apetito <sup>c</sup> Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Hiperuricemia Aumento del ácido úrico en sangre.	Disminución de la glucosa en sangre Pseudogota <sup>a</sup> (Condrocálcinosis Pirofosfato) Alteraciones del volumen de líquidos.
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>		Insomnio		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Dolor de cabeza <sup>a</sup>	Mareo hipoestesia Parestesia		
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión Hipotensión	Enfermedad venooclusiva <sup>d</sup>	Síndrome de fuga capilar <sup>a</sup> Aortitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Hemoptisis Disnea Tos <sup>a</sup> Dolor orofaríngeo <sup>a, e</sup> Epistaxis	Síndrome de dificultad respiratoria aguda <sup>a</sup> Insuficiencia respiratoria <sup>a</sup> Edema pulmonar Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial <sup>a</sup> Infiltración pulmonar <sup>a</sup> Hipoxia	
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	Diarrea <sup>a, e</sup> Vómitos <sup>a, e</sup> Náuseas <sup>a</sup>	Dolor bucal Estreñimiento <sup>e</sup>		

PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

MedDRA órgano del sistema clase	Reacciones adversas			
	Muy común (≥ 1/10)	Común (≥ 1/100 a <1/10)	Poco común (≥ 1/1.000 a <1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Trastornos hepatobiliares		Hepatomegalia  Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Aspartato aminotransferasa aumentada  Gama- glutamil transferasa aumentada	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia <sup>a</sup>	Erupción <sup>a</sup> Eritema	Erupción maculopapular	Vasculitis cutánea Síndrome de dulces (dermatosis neutrofílica febril aguda)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>	Espasmos musculares	Osteoporosis	Disminución de la densidad ósea. Exacerbación de reumatoide artritis.
Trastornos renales y urinario		Disuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefritis Anomalfa de la orina.
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Fatiga <sup>a</sup> Inflamación de las mucosas <sup>a</sup> Pirexia	Dolor en el pecho <sup>a</sup> Dolor <sup>a</sup> Astenia <sup>a</sup> Malestar <sup>c</sup> Edema Periférico <sup>c</sup>	Reacción en el lugar de la inyección	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales		Reacción transfusional <sup>e</sup>		

<sup>a</sup> Ver sección c (Descripción de reacciones adversas seleccionadas)

<sup>b</sup> Ha habido informes de GvHD y muertes en pacientes después de un alotrasplante de médula ósea (ver sección c)

<sup>c</sup> Incluye dolor de huesos, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello.

<sup>d</sup> Se observaron casos en el entorno postcomercialización en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o movilización de PBPC.

<sup>e</sup> Eventos adversos con mayor incidencia en pacientes con Filgrastim en comparación con placebo y asociado con las secuelas de la enfermedad maligna subyacente o la quimioterapia citotóxica

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

*Hipersensibilidad*

En estudios clínicos y en la experiencia postcomercialización se han notificado reacciones de tipo hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, erupción cutánea, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión durante el tratamiento inicial o posterior.

En general, los informes fueron más comunes después de la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han reaparecido con la nueva exposición, lo que sugiere

**PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR**

una relación causal. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Filgrastim en pacientes que experimenten una reacción alérgica grave.

*Eventos adversos pulmonares*

En los estudios clínicos y en el entorno postcomercialización, en algunos casos se han notificado efectos adversos pulmonares que incluyen enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, con el resultado de insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que puede ser mortal (ver apartado 3.4).

*Esplenomegalia y rotura esplénica*

Se han notificado casos de esplenomegalia y rotura esplénica tras la administración de Filgrastim. Algunos casos de rotura del bazo fueron mortales (ver sección 3.4).

*Síndrome de fuga capilar*

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar con el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos. Estos han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, que toman múltiples medicamentos de quimioterapia o se someten a aféresis (ver sección 3.4).

*Vasculitis cutánea*

Se ha informado vasculitis cutánea en pacientes tratados con Filgrastim. Durante el uso prolongado se ha informado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con SCN.

*Leucocitosis*

Se observó leucocitosis ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ) en el 41 % de los donantes normales y trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ ) después de Filgrastim y leucoféresis en el 35 % de los donantes (ver sección 3.4).

*Síndrome de dulces*

Se han notificado casos de síndrome de Sweets (dermatosis neutrofílica febril aguda) en pacientes tratados con Filgrastim.

*Pseudogota (pirofosfato de condrocalcinosis)*

Se ha notificado pseudogota (pirofosfato de condrocalcinosis) en pacientes con cáncer tratados con Filgrastim.

*GvHD*

Ha habido informes de GvHD y muertes en pacientes que recibieron G-CSF después de un alotrasplante de médula ósea (ver secciones 3.4 y 4.1).

**d. Población pediátrica**

Los datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim son similares tanto en adultos como en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que no existen diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de Filgrastim. El único evento adverso informado consistentemente fue dolor musculoesquelético, que no es diferente de la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar más a fondo el uso de Filgrastim en sujetos pediátricos.

## PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

### e. Otras poblaciones especiales

#### *Uso geriátrico*

No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre sujetos mayores de 65 años en comparación con sujetos adultos más jóvenes (> 18 años) que recibieron quimioterapia citotóxica y la experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y adultos más jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en sujetos geriátricos para otras indicaciones aprobadas de Filgrastim.

#### *Pacientes pediátricos con SCN*

Se han notificado casos de disminución de la densidad ósea y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Filgrastim.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo electrónico: fv@accordhealthcare.com.pe o llamando al cel. 989057041.

### 3.9. SOBREDOSIS

No se han establecido los efectos de la sobredosis de Filgrastim. La interrupción del tratamiento con Filgrastim generalmente produce una disminución del 50% en los neutrófilos circulantes en 1 a 2 días, con un retorno a los niveles normales en 1 a 7 días.

## 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citocinas, Código ATC: L03AA02

El G-CSF humano es una glicoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos funcionales de la médula ósea. NEUGRAST que contiene r-metHuG-CSF (Filgrastim) provoca aumentos marcados en el recuento de neutrófilos en sangre periférica en un plazo de veinticuatro horas, con aumentos menores en los monocitos. En algunos pacientes con SCN, el Filgrastim también puede inducir un aumento menor en el número de eosinófilos y basófilos circulantes en relación con el valor inicial; algunos de estos pacientes pueden presentar eosinofilia o basofilia antes del tratamiento. Las elevaciones del recuento de neutrófilos dependen de la dosis en las dosis recomendadas. Los neutrófilos producidos en respuesta al Filgrastim muestran una función normal o mejorada, como lo demuestran las pruebas de función quimiotáctica y fagocítica. Después de finalizar el tratamiento con Filgrastim, los recuentos de neutrófilos circulantes disminuyen en un 50% en 1 a 2 días y hasta niveles normales en 1 a 7 días.

El uso de Filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica produce reducciones significativas en la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y la neutropenia febril. El tratamiento con Filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización después inducción quimioterapia para la leucemia mielógena aguda o terapia mieloablativa seguida de un trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre y de infecciones documentadas no se redujo en ninguno de los dos entornos. La duración de la fiebre no se redujo en pacientes



**PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR**

sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea.

El uso de Filgrastim, solo o después de la quimioterapia, moviliza células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. Estas PBPC autólogas se pueden recolectar e infundir después de una terapia citotóxica en dosis altas, ya sea en lugar o además del trasplante de médula ósea. La infusión de PBPC acelera la recuperación hematopoyética, reduciendo la duración del riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones de plaquetas.

Los receptores de PBPCs alogénicas movilizadas con Filgrastim experimentaron una recuperación hematológica significativamente más rápida, lo que llevó a una disminución significativa en el tiempo hasta la recuperación de plaquetas sin soporte en comparación con el trasplante alogénico de médula ósea.

Un estudio europeo retrospectivo que evaluó el uso de G-CSF después del trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemias agudas sugirió un aumento en el riesgo de GvHD, mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) y mortalidad cuando se administró G-CSF. En un estudio internacional retrospectivo independiente en pacientes con leucemias mielógenas agudas y crónicas, no se observó ningún efecto sobre el riesgo de GvHD, TRM y mortalidad. Un metanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, que incluye los resultados de nueve ensayos prospectivos aleatorizados, ocho estudios retrospectivos y un estudio de casos y controles, no detectó ningún efecto sobre los riesgos de GvHD aguda, GvHD crónica o mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

**Riesgo relativo (IC del 95 %) de GvHD y TRM**

**Después del tratamiento con G-CSF después del trasplante de médula ósea**

Publicación	Periodo de estudio	N	Agudo Grado II-IV GvHD	Crónico GvHD	TRM
Metaanálisis (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	2110	1.11 (0,86, 1,42)	1.10 (0,86, 1,39)	1.26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> El análisis incluye estudios que involucran el trasplante de MO durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF

<sup>b</sup> El análisis incluye pacientes que recibieron trasplante de MO durante este período.

Uso de Filgrastim para la movilización de PBPCs en donantes normales antes del trasplante alogénico de PBPC

En donantes normales, una dosis de 10 µg/kg/día administrada por vía subcutánea durante 4 a 5 días consecutivos permite una recolección de  $\geq 4 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg de peso corporal del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucoféresis.

El uso de Filgrastim en pacientes, niños o adultos, con SCN (neutropenia congénita, cíclica e idiopática grave) induce un aumento sostenido en el recuento absoluto de neutrófilos en

### PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

sangre periférica y una reducción de la infección y eventos relacionados.

El uso de Filgrastim en pacientes con infección por VIH mantiene recuentos normales de neutrófilos para permitir la dosificación programada de medicamentos antivirales y/u otros medicamentos mielosupresores. No hay evidencia de que los pacientes con infección por VIH tratados con Filgrastim muestren un aumento en la replicación del VIH.

Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyéticos, el G-CSF ha demostrado propiedades estimulantes *in vitro* de las células endoteliales humanas.

#### 4.2. Propiedades Farmacocinéticas

Se ha demostrado que la eliminación de Filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden después de la administración subcutánea e intravenosa. La vida media de eliminación sérica del Filgrastim es de aproximadamente 3,5 horas, con una tasa de aclaramiento de aproximadamente 0,6 ml/min/kg. La infusión continua de Filgrastim durante un período de hasta 28 días, en pacientes que se recuperaban de un autotrasplante de médula ósea, no produjo evidencia de acumulación del fármaco y mostró vidas medias de eliminación comparables. Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de Filgrastim, ya sea administrado por vía intravenosa o subcutánea. Después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas, las concentraciones séricas se mantuvieron por encima de 10 ng/ml durante 8 a 16 horas. El volumen de distribución en sangre es de aproximadamente 150 ml/kg.

#### 4.3. Datos preclínicos de seguridad

Filgrastim se estudió en estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 1 año de duración que revelaron cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas, incluidos aumentos de leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea, granulopoyesis extramedular y agrandamiento del bazo. Todos estos cambios se revirtieron después de la interrupción del tratamiento.

Se han estudiado los efectos del Filgrastim sobre el desarrollo prenatal en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de Filgrastim a conejos durante el período de organogénesis fue tóxica para la madre y se observó un aumento del aborto espontáneo, la pérdida postimplantación y una disminución del tamaño medio de la camada viva y del peso fetal.

Según los datos informados sobre otro producto de Filgrastim similar, se observaron hallazgos comparables además de un aumento de malformaciones fetales en 100 µg/kg/día, una dosis materna tóxica que correspondía a una exposición sistémica de aproximadamente 50 a 90 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. El nivel de efectos adversos no observados para la toxicidad embriofetal en este estudio fue de 10 µg/kg/día, lo que correspondió a una exposición sistémica de aproximadamente 3 a 5 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica.

En ratas preñadas, no se observó toxicidad materna o fetal con dosis de hasta 575 µg/kg/día. Las crías de ratas a las que se les administró Filgrastim durante los períodos perinatales y de lactancia mostraron un retraso en la diferenciación externa y un retraso en el crecimiento ( $\geq 20$  µg/kg/día) y una tasa de supervivencia ligeramente reducida (100 µg/kg/día).

**PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR**

Filgrastim no tuvo ningún efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

**5. DATOS FARMACEUTICOS**

**5.1. Lista de Excipientes**

Ácido Acético Glacial, Sorbitol, Polisorbato 80, Hidróxido de Sodio, Agua para Inyección.

**5.2. Incompatibilidades**

NEUGRAST no debe diluirse con soluciones salinas.

Filgrastim diluido puede adsorberse en vidrio y materiales plásticos.

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos excepto los mencionados en el apartado 5.6.

**5.3. Vida útil**

36 meses.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida para perfusión durante 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederán las 24 horas entre 2°C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas

**5.4. Precauciones especiales de almacenamiento**

Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar.

La exposición accidental única a temperaturas bajo cero no afecta negativamente la estabilidad de NEUGRAST. Si la exposición ha sido superior a 24 horas o se ha congelado más de una vez, NO se debe utilizar NEUGRAST.

**5.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase que contiene una jeringa precargada de 1 ml de solución inyectable de NEUGRAST.

La jeringa precargada está hecha de vidrio tipo I y tiene una aguja de acero inoxidable fijada permanentemente en la punta. La tapa de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex) o caucho sintético. Ver sección 3.4.

**5.6. Precauciones especiales de eliminación**

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

No se recomienda en ningún momento la dilución hasta una concentración final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Sólo se deben utilizar soluciones claras y sin partículas. No agitar.

Para los pacientes tratados con Filgrastim diluido a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, se debe añadir albúmina sérica humana (HSA) hasta una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: En un volumen de inyección final de 20 ml, se deben administrar dosis totales de Filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) con 0,2 ml de solución de albúmina humana al 20% agregado.

NEUGRAST no contiene conservantes. En vista del posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de NEUGRAST son de un solo uso.

**PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR**

Cuando se diluye en una solución de glucosa al 5%, NEUGRAST es compatible con el vidrio y una variedad de plásticos, incluido el PVC, la poliolefina (un copolímero de polipropileno y polietileno) y el polipropileno.

Administrar la dosis según el protocolo estándar.

No utilice una jeringa precargada si se ha caído sobre una superficie dura.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

**MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
**VENTA CON RECETA MÉDICA**

**6. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

03/2024

*Manufacturado por:*

**INTAS PHARMACEUTICALS LTD.**

Plot No. 423/P/A, Sarkhej – Bavla Highway,

Village-Moraiya, Taluka – Sanand,

District – Ahmedabad – 382 213, Gujarat, INDIA

**INTAS**

