

FICHA TÉCNICA

NEUTROMAX® 480µg/1,6mL FILGRASTIM

Solución Inyectable

Industria Argentina - Venta con Receta Médica
"Producto Biológico Similar"

Descripción

NEUTROMAX® contiene filgrastim (código ATC L03AA02, factor estimulante de colonias de granulocitos, humano, recombinante, metionilado) como principio activo; proteína no glicosilada altamente purificada, compuesta por 175 aminoácidos.

El filgrastim es el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) humano producido mediante tecnología de ADN recombinante a partir de una cepa de la bacteria *Escherichia coli*, modificada genéticamente por adición del gen que codifica el G-CSF humano. La proteína tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia esperable a partir del ADN del gen de G-CSF, con el agregado del aminoácido metionina en la posición N-terminal, necesario para la expresión en la bacteria *E. coli*. Por ser producido en *E. coli*, el filgrastim no es glicosilado, a diferencia de la proteína natural. La solución inyectable de NEUTROMAX® es un líquido estéril, transparente, incoloro, libre de conservantes.

Composición

Cada vial por 1,6 mL contiene:

NEUTROMAX 480 µg	
Principio activo	
Filgrastim	480 µg
Excipientes	
D-Sorbitol	80,00 mg
Polisorbato 80	0,004%
Ácido acético glacial	0,96 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	pH = 4,0
Agua para inyectables USP c.s.p.	1,6 ml

Indicaciones y uso

1) **Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora.** NEUTROMAX® reduce la incidencia y duración de la neutropenia y la neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional por enfermedades malignas (excepto leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

2) **Pacientes con leucemia mieloide aguda sometidos a quimioterapia de inducción o consolidación.**

NEUTROMAX® está indicado para reducir el tiempo de recuperación de los neutrófilos y la duración de la fiebre, después de la quimioterapia de inducción o consolidación de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA)

3) **Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea.**

NEUTROMAX® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y sus secuelas clínicas (por ejemplo, neutropenia febril) en pacientes con neoplasias no

mieloides que reciben tratamiento con quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea o de células madre periféricas.

4) Pacientes en los que se induce movilización de células progenitoras hematopoyéticas hacia sangre periférica, para su posterior recolección e infusión autóloga o alogénica.

NEUTROMAX® está indicado para inducir la movilización de células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica para su recolección mediante leucoaféresis.

5) Pacientes con Neutropenia Crónica Severa (neutropenia congénita severa (NCS), neutropenia cíclica, o neutropenia idiopática).

La administración prolongada de NEUTROMAX® está indicada para disminuir la incidencia y duración de complicaciones de la neutropenia (por ejemplo, fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita severa (NCS), neutropenia cíclica, o neutropenia idiopática (historia de infecciones severas o recurrentes).

6) Pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación (Síndrome de Irradiación aguda)

NEUTROMAX® está indicado para aumentar la sobrevida en pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación.

Acción Farmacológica

Los factores estimulantes de colonias endógenos actúan sobre células progenitoras hematopoyéticas por unión a receptores de superficie celular específicos, estimulando la proliferación y diferenciación de las mismas, así como sobre algunas actividades funcionales de las células diferenciadas.

El G-CSF endógeno es un factor estimulante de colonias de linaje específico que es producido por monocitos, fibroblastos, y células endoteliales. El G-CSF regula la producción de neutrófilos en la médula ósea, aumentando la proliferación de los progenitores de neutrófilos, su diferenciación a neutrófilos, y algunas funciones de las células ya diferenciadas (aumenta la capacidad fagocítica, estimula el metabolismo celular asociado al estallido respiratorio, aumenta la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la expresión de algunos antígenos en la superficie celular). El G-CSF tiene efectos directos mínimos in vivo e in vitro en la producción o actividad de otros tipos de células hematopoyéticas que no son del linaje neutrófilo.

Los factores estimulantes de colonias recombinantes tienen la misma actividad biológica que los de origen endógeno. El filgrastim actúa sobre las células progenitoras capaces de formar un solo tipo de células diferenciadas, el granulocito neutrófilo.

La cantidad de filgrastim se puede expresar en masa o en actividad biológica, que se expresa en Unidades Internacionales. La equivalencia es $10 \mu\text{g} = 1000000 \text{ UI}$ (1 MUI). NEUTROMAX® contiene filgrastim, el cual incrementa considerablemente el número de neutrófilos en sangre periférica dentro de las 24 horas de su administración, con un ligero aumento de los monocitos. Este efecto sobre los neutrófilos es dependiente de la dosis.

La función de los neutrófilos humanos producidos en respuesta a NEUTROMAX® es normal, o puede estar incluso aumentada, como se ha visto al estudiar su capacidad de efectuar quimiotaxis y fagocitosis. Una vez finalizado el tratamiento con NEUTROMAX®, el recuento de neutrófilos circulantes disminuye en un 50% al cabo de 1 - 2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril frecuentemente observada en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica. En comparación con los pacientes que reciben exclusivamente quimioterapia citotóxica, los pacientes tratados con filgrastim y quimioterapia citotóxica requieren menor número de internaciones, la duración de su hospitalización es menos prolongada y tienen menor requerimiento de antibióticos.

La infusión de células progenitoras hematopoyéticas movilizadas con NEUTROMAX® alcanza una reconstitución hematológica más rápida en comparación a la obtenida por pacientes que recibieron trasplante de médula ósea alogénico.

La administración de NEUTROMAX® a donantes sanos permite la obtención de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica de la mayor parte de ellos.

La utilización de NEUTROMAX® en pacientes con neutropenia crónica aumenta el número de neutrófilos y disminuye el número de procesos infecciosos.

Farmacocinética

El filgrastim exhibe una farmacocinética no lineal. La eliminación depende de la concentración de filgrastim y del recuento de neutrófilos: la eliminación mediada por endocitosis a través del receptor de G-CSF en los neutrófilos se satura en concentraciones elevadas de NEUTROMAX® y disminuye en la neutropenia. Además, una parte de la dosis de filgrastim se elimina por los riñones.

El filgrastim se detecta en suero dentro de los 5 minutos siguientes a la administración subcutánea. Luego de 4 horas de su administración, el número de neutrófilos comienza a aumentar, alcanzando su máximo valor entre 2 y 8 horas después de la administración subcutánea.

El volumen de distribución es aproximadamente de 150 ml/kg.

Tras la administración subcutánea o intravenosa de dosis usuales la depuración (*clearance*) de filgrastim sigue una cinética de primer orden. La vida media de eliminación de filgrastim, tanto en sujetos normales como en pacientes con cáncer es de aproximadamente 3,5 horas con un *clearance* de aproximadamente 0,6 ml/min. /kg. La infusión continua de filgrastim por un período de hasta 28 días en pacientes en fase de convalecencia del trasplante autólogo de médula ósea, no se acompaña de una acumulación del fármaco ni modificación de su vida media de eliminación.

La biodisponibilidad del filgrastim después de la administración subcutánea es del 60% al 70%.

Poblaciones específicas

Pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación

La farmacocinética del filgrastim en pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación no es conocida. En base a la limitada información disponible de farmacocinética de filgrastim en primates no humanos irradiados, el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC), que refleja la exposición a filgrastim a dosis de 10 µg/kg, parece ser similar a la de los humanos en dosis de 5 µg/kg. Las simulaciones realizadas utilizando un modelo de farmacocinética poblacional indican que la exposición esperable con dosis de 10 µg/kg de filgrastim en pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación que excedan a las exposiciones a dosis de 10 mcg/kg en primates no humanos irradiados.

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos después de la quimioterapia la farmacocinética de filgrastim, corregida por masa corporal, es similar a aquella en pacientes adultos que recibieron las mismas dosis, sugiriendo que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de filgrastim.

Insuficiencia renal

En un estudio con voluntarios sanos, sujetos con falla renal moderada, y sujetos con enfermedad renal terminal (n = 4 por grupo), se observaron concentraciones séricas mayores en los sujetos con enfermedad renal terminal. Sin embargo, no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con falla renal.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética y farmacodinamia de filgrastim son similares entre los sujetos con falla hepática y en sujetos sanos (n = 12/grupo). Ese estudio incluyó a 10 sujetos con falla hepática leve (Child-Pugh Clase A) y 2 sujetos con falla hepática moderada (Child-Pugh Clase B). por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de filgrastim en pacientes con falla hepática.

Dosis y vía de administración

1. Pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresora o de inducción y/o consolidación para LMA

La dosis recomendada de NEUTROMAX® es de 5 µg/kg de masa corporal una vez al día, administrada como inyección única diaria por vía subcutánea o en infusión corta intravenosa (15 a 30 minutos), o en infusión continua intravenosa. Antes de iniciar el tratamiento con NEUTROMAX®, realizar un hemograma completo con recuento de plaquetas y monitorearlo dos veces a la semana durante el tratamiento. La dosis inicial de NEUTROMAX® no debe administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la quimioterapia citotóxica. No administrar NEUTROMAX® dentro del período de 24 horas previo a la quimioterapia. La administración diaria de NEUTROMAX® deberá continuar hasta que se normalice el recuento de neutrófilos después de haber superado el nadir de neutrófilos esperado. El tratamiento puede prolongarse hasta los 14 días, dependiendo del tipo, dosis y protocolo de la quimioterapia citotóxica aplicada, o hasta que el RAN alcance 10,000/mm³ después del nadir esperado de neutrófilos inducido por quimioterapia. La duración del tratamiento con NEUTROMAX® necesario para atenuar la neutropenia inducida por quimioterapia puede depender del potencial mielosupresor del régimen de quimioterapia empleado.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica muestran un incremento típico y transitorio de los neutrófilos al cabo de 1-2 días de iniciado el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, para mantener la respuesta terapéutica, no debe suspenderse el tratamiento con NEUTROMAX® hasta que se normalice el recuento de neutrófilos después de superar el nadir de neutrófilos esperado. No es recomendable la interrupción prematura del tratamiento con NEUTROMAX®, antes de alcanzar el nadir de neutrófilos.

En caso de ser necesario, puede aumentarse la dosis a razón de 5 µg/kg de peso corporal en cada ciclo de quimioterapia.

Considerar la dosis escalonada (incrementos de 5 µg/kg para cada ciclo de quimioterapia) según la duración y severidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN). Se recomienda interrumpir NEUTROMAX® si el RAN aumenta por encima de 10,000/mm³

2. Pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea.

La dosis inicial recomendada de NEUTROMAX® es de 10 µg/kg/día, en infusión intravenosa (se han utilizado diversas duraciones: alrededor de 30 minutos, 4 horas o no más de 24 horas) o subcutánea (24 horas). Administrar la primera dosis de NEUTROMAX® al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de médula ósea. Monitorear frecuentemente el hemograma completo con recuento de plaquetas después del trasplante de médula. Se desconoce la eficacia e inocuidad de la administración de NEUTROMAX® durante períodos superiores a 28 días en este grupo de pacientes.

Una vez superado el nadir de neutrófilos, cuando el RAN (Recuento Absoluto de Neutrófilos) alcanza $1,0 \times 10^9/L$, la dosis diaria de NEUTROMAX® puede reducirse a $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Luego de tres días adicionales sucesivos en los que el RAN exceda $1,0 \times 10^9/L$, NEUTROMAX debe discontinuarse. Si el RAN cae por debajo de ese valor, la dosis puede mantenerse en $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Si el RAN cae por debajo de $1,0 \times 10^9/L$, mientras el paciente recibe una dosis de $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, ésta puede aumentarse a $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Ver tabla 1

Tabla 1 - Ajustes de dosis recomendados durante la recuperación de neutrófilos en pacientes con cáncer después del trasplante de médula ósea

Recuento absoluto de neutrófilos	NEUTROMAX ajuste de dosis
RAN $> 1,000/\text{mm}^3$ durante 3 días consecutivos	Reducir a $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}^a$
Luego, si el RAN se mantiene $> 1.000/\text{mm}^3$ durante 3 días consecutivos	Discontinuar NEUTROMAX®
Luego, si el RAN disminuye a $< 1.000/\text{mm}^3$	Retomar a $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$

^a Si RAN disminuye a $< 1.000/\text{mm}^3$ en cualquier momento durante la administración de $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, aumentar NEUTROMAX® a $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, y luego continuar con los pasos detallados más arriba.

3. Recolección de células progenitoras autóloga de sangre periférica

En el caso de movilización de células progenitoras de sangre periférica para infusión autóloga, la dosis recomendada de NEUTROMAX® cuando se administra solo, es $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ durante 5-7 días por inyección subcutánea o por infusión subcutánea de 24 horas. Administrar NEUTROMAX® durante al menos 4 días antes del primer procedimiento de leucoaféresis y continuar hasta la última leucoaféresis.

Monitorear los recuentos de neutrófilos después de 4 días de NEUTROMAX®, y discontinuar NEUTROMAX® si el recuento de glóbulos blancos aumenta por encima de $100,000/\text{mm}^3$.

Si se emplea NEUTROMAX® tras una quimioterapia mielosupresora (para incrementar el rendimiento), se administra $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en inyección subcutánea, comenzando una vez finalizada la quimioterapia y se continúa hasta que el recuento de neutrófilos alcance valores normales.

En el caso de movilización de células progenitoras hacia sangre periférica en dadores normales para infusión alogénica, se administra $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ durante 4-5 días por inyección subcutánea.

4. Pacientes con neutropenia crónica severa

Antes de iniciar NEUTROMAX® en pacientes con sospecha de neutropenia crónica, confirmar el diagnóstico de neutropenia crónica severa (NCS) mediante la evaluación de hemograma completo serial con recuento diferencial y de plaquetas, y evaluación de la morfología de la médula ósea y cariotipo. El uso de NEUTROMAX® antes de la confirmación de un diagnóstico correcto de NCS puede interferir los esfuerzos de diagnóstico y por lo tanto puede dañar o demorar la evaluación y tratamiento de una enfermedad subyacente, causante de la neutropenia, que no sea NCS.

Neutropenia Congénita

La dosis inicial recomendada es de $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ dos veces por día por vía subcutánea. Ajustar de acuerdo con la respuesta obtenida.

Neutropenia Cíclica o Idiopática

La dosis inicial recomendada es de 5 µg/kg/día. Es necesario realizar ajustes periódicos de la dosis, tratando de mantener el recuento de neutrófilos entre 1.500 y 10.000 neutrófilos/mm³.

Ajuste de dosis en pacientes con neutropenia crónica severa

La administración crónica diaria es requerida para mantener el beneficio clínico. Individualizar la dosis basándose en el curso clínico del paciente y el RAN. En un estudio de vigilancia post-comercialización en NCS, las dosis diarias promedio de filgrastim fueron: 6 µg/kg (neutropenia congénita), 2.1 µg/kg (neutropenia cíclica), y 1.2 µg/kg (neutropenia idiopática). En raras ocasiones, los pacientes con neutropenia congénita han requerido dosis ≥ 100 µg/kg/día de filgrastim.

Monitorear el recuento de glóbulos rojos para ajuste de dosis

Durante las 4 semanas iniciales del tratamiento con NEUTROMAX® y durante las 2 semanas siguientes a cualquier ajuste de dosis, monitorear el hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas. Una vez que el paciente esta clínicamente estable, monitorear el hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas mensualmente durante el primer año de tratamiento. Luego, si el paciente se encuentra clínicamente estable, se recomienda el monitoreo de rutina menos frecuentemente.

5. Pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresoras de irradiación (Síndrome de irradiación aguda)

La dosis recomendada de NEUTROMAX® es 10 µg/kg como inyección subcutánea diaria única para pacientes expuestos a dosis mielosupresoras de irradiación. Administrar NEUTROMAX® inmediatamente después de la sospecha o confirmación de la exposición a dosis de irradiación mayores a 2 gray (Gy).

Estimar la dosis de irradiación absorbida por un paciente (es decir, el nivel de exposición a irradiación) basándose en la información de las autoridades de salud, biodosimetría si es posible, o hallazgos clínicos tales como el tiempo hasta el inicio de los vómitos o la cinética de depleción de los linfocitos.

Obtener un hemograma completo basal y luego en forma seriada, aproximadamente cada tercer día hasta que el RAN se mantenga mayor a 1.000/mm³ durante 3 hemogramas completos consecutivos. No demorar la administración de NEUTROMAX® si el hemograma completo no está inmediatamente disponible.

Continuar la administración de NEUTROMAX® hasta que el RAN se mantenga mayor a 1,000/mm³ durante 3 hemogramas completos consecutivos o exceda los 10,000/mm³ después del nadir inducido por irradiación.

Instrucciones importantes para la administración

NEUTROMAX® se presenta en viales de dosis única (para uso subcutáneo o infusión intravenosa).

Antes de utilizarlo, retirar el vial de refrigeración y dejar que NEUTROMAX® alcance la temperatura ambiente por un mínimo de 30 minutos y un máximo de 24 horas. Descartar todo vial que haya quedado a temperatura ambiente por más de 24 horas. Los productos de drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de la administración para ver si contienen partículas o coloración anormal, siempre que la solución y el envase lo permitan (la solución es transparente e incolora). No administrar NEUTROMAX® si se observan partículas o coloración.

Descartar el remanente no utilizado de NEUTROMAX® en viales; no reingresarlo en el vial. No guardar el producto no utilizado para una posterior administración.

Inyección subcutánea

Inyectar NEUTROMAX® por vía subcutánea en la zona externa superior del brazo, abdomen, cadera, o zona externa del glúteo. Si NEUTROMAX® es administrado por el paciente o cuidador, instruirlos en la técnica de inyección adecuada y pedirles que sigan los procedimientos de inyección subcutánea en las *Instrucciones de Uso* para vial.

El entrenamiento por parte del profesional de la salud debe apuntar a demostrar a los pacientes y cuidadores como medir la dosis de NEUTROMAX®, y enfocarse en asegurarse que el paciente o cuidador puedan realizar satisfactoriamente todos los pasos en las Instrucciones de Uso para vial. Si un paciente o cuidador no es capaz de demostrar que puede medir la dosis y administrar el producto satisfactoriamente, se deberá considerar si el paciente es un candidato apropiado para la auto administración de NEUTROMAX®.

Si el paciente o cuidador pierden una dosis de NEUTROMAX®, indicarles que deben contactar a su médico.

Instrucciones para la dilución (vial para uso i.v.)

Si se requiere la **administración por vía intravenosa**, NEUTROMAX® puede diluirse en 5% de dextrosa inyectable USP a una concentración de 300 µg/ml a 5 µg/ml (no diluir a una concentración final menor a 5 µg/ml). NEUTROMAX® diluido en concentraciones de 5 µg/ml a 15 µg/ml debe estar protegidos de la adsorción a materiales plásticos por el agregado de albumina humana a una concentración final de 2 mg/ml. Una vez diluido en 5% dextrosa inyectable USP o 5% Dextrosa más albumina humana, NEUTROMAX® es compatible con botellas de vidrio, policloruro de vinilo (PVC) y bolsas intravenosas de poliolefina, y jeringas de polipropileno. **No diluir con solución salina en ningún momento dado que el producto puede precipitar.**

La solución de NEUTROMAX® diluida puede almacenarse a temperatura ambiente por hasta 24 horas. Este periodo de 24 horas incluye el tiempo de almacenamiento de la solución de infusión a temperatura ambiente y la duración de la infusión.

Contraindicaciones

NEUTROMAX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas de *E. coli*, al filgrastim, o a cualquier componente del producto. También está contraindicado en los pacientes con neutropenia congénita severa (síndrome de Kostmann) que presentan anomalías citogenéticas.

Advertencias

Reacciones alérgicas

Se han comunicado reacciones de tipo alérgico al inicio o durante el tratamiento en pacientes tratados con filgrastim. Éstas se han caracterizado por síntomas sistémicos, que involucran al menos dos sistemas, a menudo piel, (erupción cutánea, urticaria, edema facial), aparato respiratorio (dificultad al respirar, disnea), y cardiovascular (hipotensión, taquicardia). La mayoría de los eventos reportados ocurrieron al inicio de la exposición. Las reacciones tienden a ocurrir dentro de los 30 minutos posteriores a la administración y suelen aparecer más frecuentemente en pacientes que reciben filgrastim por vía endovenosa. La resolución rápida de los síntomas ocurre en la mayoría de los casos luego de la administración de antihistamínicos, esteroides, broncodilatadores y/o adrenalina. Los síntomas reaparecieron en más de la mitad de los pacientes que fueron reexpuestos a filgrastim.

NEUTROMAX® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas serias a los factores estimulantes de colonias granulocíticas tales como filgrastim o pegfilgrastim.

Ruptura de bazo

En raras ocasiones, se ha comunicado la ruptura de bazo luego de la administración de filgrastim, tanto en donantes sanos como en pacientes. Algunos de estos casos fueron mortales. En los individuos que reciban NEUTROMAX® y presenten dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen y/o dolor en la cintura escapular se deberá evaluar la posibilidad de esplenomegalia o ruptura de bazo.

Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)

Se han comunicado casos de síndrome de distrés respiratorio en pacientes neutropénicos con sepsis que recibieron filgrastim y desarrollaron fiebre, infiltrados pulmonares, o distrés respiratorio. En estos pacientes se deberá evaluar ante la posibilidad de presentar SDRA. En caso de producirse SDRA, se deberá suspender la administración de NEUTROMAX® hasta la resolución del SDRA y ofrecer al paciente la asistencia médica apropiada.

Enfermedad de células falciformes

Se han producido crisis severas de células falciformes, que en algunos casos resultaron en la muerte de los pacientes afectados con enfermedad de células falciformes y uso de filgrastim. Sólo médicos calificados o con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de células falciformes deben prescribir NEUTROMAX® a dichos pacientes, y sólo luego de una cuidadosa evaluación de los potenciales riesgos y beneficios.

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

Debido que no se ha establecido la eficacia y seguridad de filgrastim en el tratamiento de neutropenia causada por otros desórdenes hematopoyéticos (por ejemplo, síndromes mielodisplásicos), se deberá confirmar el diagnóstico de NCS antes de iniciar el tratamiento con NEUTROMAX®.

Se han comunicado casos de SMD y LMA en la historia natural de la neutropenia congénita sin terapia de citoquinas, como así también se han observado anomalías citogenéticas, transformación a SMD, y LMA, en pacientes tratados con filgrastim por NCS. Los pacientes con neutropenia congénita severa y anomalías citogenéticas no deben recibir NEUTROMAX®.

Si los pacientes con NCS desarrollan citogenética anormal o mielodisplasia, deberá evaluarse cuidadosamente el riesgo y beneficio de continuar con el tratamiento con NEUTROMAX®.

Glomerulonefritis

Han ocurrido casos de glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim. Los diagnósticos se basaron en la azotemia, hematuria (microscópica y macroscópica), proteinuria, y biopsia renal. En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de dosis o discontinuación de filgrastim. Si se sospecha glomerulonefritis, evaluar la relación de causalidad con el tratamiento. Si es probable la causalidad, considerar la reducción de dosis o la interrupción de NEUTROMAX®.

Hemorragia alveolar y hemoptisis

Se ha reportado hemorragia alveolar, manifestada como infiltrados pulmonares y hemoptisis que requirió la hospitalización en donantes sanos tratados con filgrastim para la movilización y recolección de células progenitoras de sangre periférica (CPSP). La hemoptisis se resolvió con la discontinuación de filgrastim.

Síndrome de extravasación capilar (SEC)

Se ha reportado síndrome de extravasación capilar (SEC) después de la administración de G-CSF, inclusive filgrastim, el cual se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los episodios varían en frecuencia, severidad y pueden poner en riesgo la vida si se demora el tratamiento. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de extravasación capilar deben ser monitoreados cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede requerir cuidados intensivos.

Trombocitopenia

Se ha reportado trombocitopenia en pacientes que reciben filgrastim. Monitorear los recuentos de plaquetas.

Vasculitis cutánea

Se ha reportado vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. En la mayoría de los casos, la severidad de la vasculitis cutánea fue moderada a severa. La mayoría de los reportes involucró pacientes con NCS que recibían tratamiento a largo plazo con filgrastim. En caso de aparecer vasculitis cutánea, interrumpir el tratamiento con NEUTROMAX®, el cual puede reiniciarse a una dosis reducida cuando los síntomas se hallan resuelto y el RAN disminuya.

Diagnóstico por imágenes nucleares

La actividad hematopoyética aumentada de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factores de crecimiento se ha asociado con cambios temporarios de imágenes positivas en el hueso. Esto deberá tenerse en cuenta cuando se interpreten los resultados de imágenes en hueso.

Aortitis

Se ha reportado aortitis en pacientes que reciben filgrastim. Puede ocurrir incluso tempranamente (en la primera semana de iniciado el tratamiento). Las manifestaciones pueden incluir signos y síntomas generalizados tales como fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda, y marcadores inflamatorios aumentados (por ejemplo, proteína C-reactiva y recuento de glóbulos blancos). Considerar la aortitis en pacientes que han desarrollado estos signos y síntomas sin etiología conocida. Discontinuar NEUTROMAX® en caso de sospecha de aortitis.

Precauciones

Generales

a- No se recomienda el uso simultáneo de NEUTROMAX® con quimioterapia y radioterapia.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración simultánea de NEUTROMAX con quimioterapia citotóxica. Debido a la potencial sensibilidad de las células mieloides en rápida división a la quimioterapia citotóxica, no deberá administrarse NEUTROMAX durante las 24 horas anteriores y posteriores a la administración de quimioterapia citotóxica.

La eficacia del NEUTROMAX no ha sido evaluada en pacientes que reciben quimioterapia asociada con mielosupresión tardía o con mitomicina C o con dosis mielosupresoras de antimetabolitos tales como 5-fluorouracilo.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de NEUTROMAX® en pacientes que reciben radioterapia en forma simultánea. Se deberá evitar el uso simultáneo de NEUTROMAX® con quimioterapia y radioterapia.

b- Potencial efecto sobre células malignas

El filgrastim es un factor de crecimiento que estimula los neutrófilos y principalmente sus precursores a través del receptor del factor estimulante de colonias granulocíticas

(G-CSF)- Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que NEUTROMAX® actúe como un factor de crecimiento para algún tipo de tumor. En un estudio aleatorizado contra placebo para evaluar los efectos del filgrastim en pacientes con LMA sometidos a quimioterapia de inducción, no hubo diferencias significativas en el periodo libre de enfermedad o en la supervivencia global. No se ha establecido la seguridad de NEUTROMAX® en leucemia mieloide crónica (LMC) y en mielodisplasia.

Cuando se utiliza NEUTROMAX® para movilizar células progenitoras de sangre periférica (CPSP), la médula puede liberar células tumorales que pueden ser posteriormente recolectadas en la leucoféresis. No se ha estudiado en forma exhaustiva el efecto de reinfusión de células tumorales y los datos disponibles no son concluyentes.

c- Leucocitosis

La administración de filgrastim en dosis superiores a 3 µg/kg/día, aumenta el recuento de leucocitos hasta 100 x 10⁹/L ó más, en un 5% de los pacientes sin que se hayan observado complicaciones o efectos adversos. No obstante, es necesario controlar en forma periódica el recuento leucocitario durante el tratamiento con NEUTROMAX® por la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a hiperleucocitosis. Si luego del nadir leucocitario, se observa un recuento superior a 50 x 10⁹/L, deberá interrumpirse inmediatamente la administración de NEUTROMAX®.

d- Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora

Se observaron recuentos de glóbulos blancos de 100.000/mm³ o mayores en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron filgrastim en dosis por encima de los 5 µg/kg/día. Para evitar los potenciales riesgos de leucocitosis excesiva, en los pacientes con cáncer que reciben filgrastim como un adyuvante a la quimioterapia mielosupresora, se recomienda discontinuar el tratamiento con filgrastim si el RAN sobrepasa los 10.000/mm³ después que ha ocurrido el nadir del RAN inducido por la quimioterapia. Monitorear el recuento de glóbulos rojos al menos dos veces por semana durante el tratamiento. Las dosis de NEUTROMAX® que incrementan el RAN por encima de 10,000/mm³ pueden no resultar en un beneficio clínico adicional. En los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora, la discontinuación del tratamiento con NEUTROMAX® usualmente resulta en una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes dentro de los días 1 y 2, con un retorno a los niveles de pretratamiento en los días 1 a 7.

e- Recolección de células progenitoras de sangre periférica y tratamiento

Durante el periodo de administración de NEUTROMAX® para movilización de CPSP en pacientes con cáncer, discontinuar NEUTROMAX® si el recuento de leucocitos aumenta a > 100,000/mm³

f- Interrupción temprana del tratamiento con NEUTROMAX®

En pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora comúnmente, se ha observado un aumento temporario en el recuento de neutrófilos luego de 1 a 2 días de iniciado el tratamiento con NEUTROMAX®. No obstante, para una buena respuesta terapéutica, se deberá continuar el tratamiento con NEUTROMAX® luego de la quimioterapia hasta alcanzar un RAN de 10 x 10⁹/L.

Por lo tanto, no se recomienda la interrupción temprana del tratamiento con NEUTROMAX® antes de la normalización del recuento posterior al nadir neutrofílico.

g- Inmunogenicidad

Existe una posibilidad teórica de que los anticuerpos contra filgrastim puedan tener una reacción cruzada con el factor estimulante de colonias granulocíticas endógeno (con posibilidad hipotética de neutropenia mediada inmunológicamente). Sin embargo, este evento no ha sido comunicado en ensayos clínicos o durante la comercialización de NEUTROMAX® Aunque en raras ocasiones se han reportado citopenias resultantes de una respuesta de anticuerpos contra el tratamiento en pacientes tratados con otros

factores de crecimiento recombinantes.

La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo, y la determinación de anticuerpos (inclusive anticuerpos neutralizantes) en un ensayo particular puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento en que las mismas fueron tomadas, medicaciones concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra filgrastim en distintos estudios puede conducir a errores.

No se ha determinado adecuadamente la incidencia del desarrollo de anticuerpos en pacientes que reciben filgrastim. Mientras los datos disponibles sugieren que una pequeña proporción de pacientes desarrolla anticuerpos de unión a filgrastim, no se ha estudiado adecuadamente la naturaleza y especificidad de estos anticuerpos. En los estudios clínicos que utilizaron filgrastim, la incidencia de anticuerpos con capacidad de ligar filgrastim fue del 3% (11/333). En estos 11 pacientes, no se observó evidencia de respuesta neutralizante utilizando un ensayo basado en células.

Adicionalmente, se ha reportado este evento durante la realización del estudio clínico Fase I "Estudio de dosis múltiple, abierto, aleatorizado, cruzado, comparativo para establecer en sujetos sanos la equivalencia, farmacocinética y farmacodinamia de Filgrastim: Filgrastim de Biosidus S.A. vs. Neupogen de Amgen Europe BV, en el grupo de referencia tratado con Neupogen (3/20 casos). No se han reportado casos tratados con Filgrastim Biosidus durante el estudio clínico como tampoco durante la comercialización de Neutromax®.

h- Riesgos asociados a la quimioterapia en altas dosis:

Deben adoptarse medidas especiales al administrar quimioterapia en altas dosis ya que no se ha mostrado una mejoría de los resultados obtenidos en los tumores y el empleo de las altas dosis aumenta el grado de toxicidad a nivel cardíaco, pulmonar, neurológico y dermatológico (véase la información de prescripción de los diferentes agentes quimioterapéuticos). El tratamiento con NEUTROMAX® no impide el desarrollo de trombocitopenia o de anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Como el tratamiento con NEUTROMAX® permite administrar la quimioterapia en dosis más elevadas, (por ejemplo, en las dosis completas previstas en el protocolo), ocasionalmente puede aumentar el riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda una vigilancia periódica de las plaquetas y del hematocrito, especialmente, cuando se administren agentes quimioterápicos o sus combinaciones con efecto inductor de trombocitopenia.

i- Movilización de células progenitoras periféricas

Los pacientes que han sido sometidos a esquemas prolongados de quimioterapia mielosupresora pueden tener una movilización insuficiente, especialmente después del uso de melfalán, carmustina (BCNU) o carboplatino. Sin embargo, cuando esas mismas drogas han sido utilizadas en la movilización, junto con filgrastim, no se ha observado el mismo efecto. La eficacia y seguridad en donantes sanos no se conoce en individuos menores de 16 y mayores 60 años. Se puede observar plaquetopenia transitoria ($< 100.000/\text{mm}^3$) en un 35% de los donantes sanos sometidos a movilización y leucoaféresis. No se aconseja la administración de NEUTROMAX® a mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

No se han observado alteraciones de la hemopoyesis en donantes normales, sin embargo, no puede excluirse el riesgo de expansión clonal en estos individuos. Una vez realizada la leucoféresis los donantes deben controlarse hasta la normalización del hemograma.

Se han observado casos aislados de ruptura esplénica en donantes sanos luego de la administración de factores estimulantes de colonias, por lo que se aconseja controlar el volumen del bazo mediante ecografía y considerar fuertemente el diagnóstico de ruptura esplénica en casos en que aparezca dolor en el hipocondrio izquierdo.

j- Otras precauciones especiales:

La determinación de la densidad ósea está indicada en pacientes con osteoporosis sometidos a tratamiento continuo con NEUTROMAX® durante más de 6 meses. No se han realizado estudios con NEUTROMAX® en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, por lo que no se recomienda el uso de NEUTROMAX® en este grupo de pacientes. Asimismo, se desconoce el efecto de NEUTROMAX® en los pacientes con una disminución sustancial de las células progenitoras de la serie mieloide. NEUTROMAX® actúa principalmente sobre los precursores de neutrófilos para ejercer su efecto de elevar los recuentos de neutrófilos. Por lo tanto, en pacientes con precursores reducidos (tales como los tratados prolongadamente con radioterapia o quimioterapia) puede verse reducida la respuesta del número de neutrófilos al tratamiento con NEUTROMAX®.

Interacciones farmacológicas

Se desconoce la inocuidad y la eficacia de NEUTROMAX® cuando se administra el mismo día de la quimioterapia citotóxica mielosupresora. En función de la sensibilidad de las células mieloides en fase de división rápida, no se recomienda su administración dentro de las 24 horas previas o posteriores a la aplicación de este tipo de quimioterapia. No se han efectuado al momento ensayos clínicos acerca de la interacción del filgrastim con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o citocinas. Se deberán administrar con extrema precaución aquellos medicamentos que pueden aumentar la liberación de neutrófilos o precursores CD34+, como el litio. No se han evaluado las interacciones farmacológicas entre NEUTROMAX® y otras drogas.

Carcinogénesis, Mutagénesis

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de filgrastim. El filgrastim no indujo las mutaciones de genes bacterianos ni en presencia ni en ausencia de un sistema enzimático de metabolización del medicamento.

Fertilidad

No se observaron efectos del filgrastim sobre la fertilidad en ratas macho y hembras o durante la gestación con dosis de hasta 500 µg por Kg de masa corporal (µg /kg)

Embarazo y lactancia

Embarazo categoría C de la FDA de estados unidos.

Los datos disponibles de estudios publicados, que incluyen diversos estudios observacionales sobre resultados de embarazo en mujeres expuestas a filgrastim y aquellas que no fueron expuestas, no han establecido una asociación con el uso de filgrastim durante el embarazo y malformaciones congénitas, aborto espontáneo, o resultados adversos maternos o fetales (*ver Datos*). Los reportes en la literatura científica han descrito el pasaje transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas al ser administrado ≤ 30 horas antes del parto prematuro (≤ 30 semanas de gestación). En los estudios de reproducción en animales, los efectos del filgrastim sobre el desarrollo prenatal han sido estudiados en ratas y conejos. No se observaron malformaciones en ninguna especie. No se observaron efectos maternos o fetales en ratas preñadas en dosis hasta 58 veces las dosis humanas.

Se demostró que la administración de filgrastim en conejas preñadas, en dosis de 2 a 10 veces la dosis utilizada en humanos, produce efectos adversos. Debido a que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, se desconoce si NEUTROMAX® tiene efecto sobre el feto en desarrollo o sobre la capacidad reproductiva de la madre. Sin embargo, la literatura científica describe el pasaje de filgrastim a la placenta cuando se lo administró a ratas preñadas en el último período de gestación y el aparente pasaje de filgrastim a la placenta menos de 30 horas antes del parto (<30 semanas de gestación) en mujeres embarazadas. Se deberá administrar NEUTROMAX® durante el embarazo, sólo si el beneficio terapéutico justifica los posibles riesgos fetales.

Estudios en conejos en dosis de 80 µg /kg/día mostraron un incremento en la incidencia

de aborto y letalidad embrionaria. La administración a conejas de dosis de filgrastim de 100 µg /kg/día durante el período de organogénesis se relacionó con un incremento en la reabsorción fetal, sangrado genitourinario, desarrollo de anomalías y disminución del peso corporal, de los nacimientos vivos y consumo de alimento. No se observaron anomalías externas en los fetos. Estudios en ratas demostraron que el filgrastim no está asociado a efectos letales, teratogénicos o de comportamiento en fetos al ser administrado diariamente por vía intravenosa durante el período de organogénesis con dosis de hasta 575 µg/kg/día.

Se observó un retardo en la diferenciación externa de crías de ratas tratadas con > 20 µg/kg/día (separación de aurículas y descenso de los testículos) y un leve retardo en el crecimiento, posiblemente debido a la baja masa corporal de las hembras durante la cría y el amamantamiento. Las crías de madres tratadas con 100 µg /kg/día mostraron una disminución en la masa corporal al nacer, y un índice de supervivencia levemente inferior a cuatro días.

El riesgo inicial estimado de las malformaciones congénitas mayores y aborto espontáneo para la población indicada se desconoce. Todos los embarazos tienen un riesgo inicial de malformación congénita, pérdida u otros resultados adversos. En la población general en los Estados Unidos, los riesgos iniciales estimados de malformaciones congénitas y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2-4% y 15- 20%, respectivamente.

Datos

Datos en humanos

Diversos estudios observacionales basados en el Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa (SCNIR por sus siglas en inglés) describieron resultados de embarazo en mujeres con neutropenia crónica severa (NCS) expuestas a filgrastim durante el embarazo y mujeres con NCS que no se expusieron. No se observaron mayores diferencias entre las mujeres tratadas y no tratadas con respecto a los resultados del embarazo (que incluyeron aborto espontáneo y parto prematuro), complicaciones en recién nacidos (que incluyó peso al nacer), e infecciones. Las limitaciones metodológicas de estos estudios incluyeron el pequeño tamaño de las muestras y una limitada capacidad de generalización debido al trastorno materno subyacente.

Datos en animales

Se han estudiado los efectos del filgrastim sobre el desarrollo prenatal en ratas y conejos. No se observaron malformaciones en ninguna especie. El filgrastim ha demostrado tener efectos adversos en conejas preñadas en dosis de 2 a 10 veces más altas que las dosis en humanos. Se observaron, sobrevida embrio-fetal reducida (a 20 y 80 µg/kg/día) y abortos aumentados (a 80 µg/kg/día) en conejas preñadas que presentaban signos de toxicidad materna. En las ratas preñadas, no se observaron efectos maternos o fetales en dosis de hasta 575 µg/kg/día, que es aproximadamente 58 veces más altas que la dosis de 10 µg/kg/día en humanos.

Las crías de ratas que recibieron filgrastim durante el período prenatal y de lactancia exhibieron un retraso en la diferenciación externa y el retardo de crecimiento (\geq 20 µg/kg/día) y un índice de sobrevida levemente reducido (100 µg/kg/día).

Lactancia

Existe literatura publicada que documenta la transferencia del filgrastim a la leche humana. Existen algunos reportes de casos que describen el uso de filgrastim en madres lactantes sin efectos adversos en los bebés. No existen datos sobre los efectos del filgrastim en la producción de leche. Otros productos con filgrastim son escasamente secretados en la leche materna, y los productos con filgrastim no se absorben por vía oral en los neonatos. Se deberán considerar los beneficios de la

lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir NEUTROMAX® y cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante de NEUTROMAX® o del trastorno materno subyacente.

Uso pediátrico

En los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora, 15 pacientes pediátricos con neuroblastoma, de edad promedio 2,6 (rango 1,2 a 9,4) años, fueron tratados con quimioterapia mielosupresora (ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina, y etopósido) seguidos de filgrastim por vía subcutánea en dosis de 5, 10, o 15 µg/kg/día durante 10 días (n = 5/dosis). La farmacocinética de filgrastim en los pacientes pediátricos después de la quimioterapia fue similar a la de adultos que reciben las mismas dosis (corregidas por la masa corporal), sugiriendo que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de filgrastim. En esta población, filgrastim fue bien tolerado. Existió un reporte de esplenomegalia palpable y un reporte de hepatoesplenomegalia asociado al tratamiento con filgrastim; sin embargo, el único evento adverso consistentemente reportado fue dolor musculoesquelético, que no es diferente de la experiencia en la población adulta.

Se han establecido la seguridad y efectividad de filgrastim en pacientes pediátricos con NCS. En un estudio de Fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia de filgrastim en el tratamiento de la NCS, se estudiaron 123 pacientes con edad promedio de 12 años (rango 7 meses a 76 años). De los 123 pacientes, 12 fueron bebés (7 meses a 2 años), 49 fueron niños (2 a 12 años), y 9 adolescentes (12 a 16 años). Existe información adicional disponible de un estudio de farmacovigilancia post-comercialización de NCS, que incluye seguimiento a largo plazo de pacientes en ensayos clínicos e información de pacientes adicionales que entraron directamente al estudio de vigilancia post-comercialización. De los 731 pacientes en un estudio de vigilancia, 429 fueron pacientes pediátricos (definidos como < 18 años, con un rango 0,9 a 17 años).

Los datos de seguimiento a largo plazo de un estudio de vigilancia post-comercialización sugieren que la altura y peso no se afectaron adversamente en los pacientes que recibieron hasta 5 años de tratamiento con filgrastim. Los datos limitados de pacientes que fueron seguidos en un estudio de fase 3 durante 1,5 años sugieren que no hubo alteraciones en la maduración sexual o función endócrina.

Los pacientes pediátricos con tipos de neutropenia congénita (síndrome de Kostmann, agranulocitosis congénita, o Síndrome de Schwachman-Diamond) han desarrollado anomalías citogenéticas y han experimentado la transformación a SMD y LMA mientras recibían tratamiento crónico con filgrastim. La relación de estos eventos a la administración de filgrastim es desconocida.

El uso de filgrastim para aumentar la supervivencia en pacientes pediátricos expuestos agudamente a dosis de irradiación mielosupresora se basa en estudios llevados a cabo en animales y datos clínicos que sustentan el uso de filgrastim en otras indicaciones aprobadas.

Edad avanzada

Entre los 855 pacientes reclutados en 3 ensayos aleatorizados, controlados con placebo en pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresora y tratados con filgrastim, hubo 232 sujetos de 65 años de edad o mayores, y 22 sujetos de 75 años o mayores. En términos generales no se observaron diferencias en la seguridad y efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Controles de laboratorio

Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia citotóxica

Se deberá realizar un hemograma completo y un recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia, y a intervalos regulares (dos veces por semana) durante el tratamiento con NEUTROMAX®. Luego de la quimioterapiacitotóxica, el nadir neutrofílico ocurrió en forma más temprana durante los ciclos cuando se administró NEUTROMAX®, y el recuento diferencial de leucocitos mostró una desviación hacia la izquierda, incluyendo la aparición de promielocitos y mieloblastos. Además, se redujo la duración de la neutropenia severa y se normalizó el recuento de neutrófilos. Por lo tanto, se recomienda el control regular de los leucocitos, especialmente al momento de la recuperación del nadir post quimioterapéutico, para evitar la excesiva leucocitosis.

Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea

Se recomienda realizar hemogramas completos y recuentos plaquetarios mínimamente tres veces por semana a continuación del trasplante de médula.

Pacientes con neutropenia crónica severa

Se deberán realizar dos veces por semana, hemogramas con recuento diferencial y recuentos plaquetarios durante las cuatro primeras semanas de tratamiento con filgrastim y durante las dos semanas siguientes a cualquier ajuste en la dosis. Una vez que el paciente se estabiliza clínicamente, se deberá realizar un hemograma con recuento diferencial y un recuento plaquetario una vez por mes, durante el primer año de tratamiento. Transcurrido dicho período, si el paciente continúa estable, se recomienda realizar hemogramas de rutina (por lo menos trimestralmente) Además, en aquellos pacientes con neutropenia congénita, se deberán realizar anualmente evaluaciones citogenéticas y de la médula ósea.

Se han observado los siguientes resultados de laboratorio en ensayos clínicos:

- Frecuentemente, se observaron fluctuaciones cíclicas en el recuento de neutrófilos, en pacientes con neutropenia congénita e idiopática luego del inicio del tratamiento con filgrastim.
- Generalmente el recuento plaquetario se encontraba por encima del límite normal antes del tratamiento con filgrastim. Los recuentos plaquetarios disminuyeron con el tratamiento con filgrastim, pero se mantuvieron dentro de los límites normales.
- Se observaron formas mieloides inmaduras en sangre periférica en la mayoría de los pacientes, incluyendo la aparición de metamielocitos. En algunos pacientes, se observaron promielocitos y mieloblastos.
- Ocasionalmente, se observó un aumento relativo en la cifra de eosinófilos y basófilos circulantes, no consistentes con los aumentos observados en el tratamiento con NEUTROMAX®.
- Se observó una elevación en los niveles de ácido úrico sérico y deshidrogenasa láctica.

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que se pueden dar durante el tratamiento con filgrastim incluyen:

reacción anafiláctica, acontecimientos adversos pulmonares graves (incluyendo neumonía intersticial y SDRA), síndrome de fuga capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplénica, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, EICH en pacientes que recibían trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de células progenitoras de sangre periférica y crisis de células falciformes en pacientes con

enfermedad de células falciformes.

Las reacciones adversas que se han notificado de manera más frecuente son fiebre, dolor musculoesquelético (incluyendo dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia) anemia, vómitos y náuseas. En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3% de los pacientes.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y en la notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Esplenomegalia Descenso de la hemoglobina	Leucocitosis	Ruptura esplénica Crisis de células falciformes	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad Hipersensibilidad al medicamento Enfermedad del injerto contra el huésped	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia Ácido úrico elevado en sangre	Glucosa disminuida en sangre Pseudogota (condrolactinosis por pirofosfato) Alteración del volumen de los fluidos	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos Hipotesia Parestesia			
Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión	Enfermedad venoclusiva	Síndrome de fuga capilar Aortitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos Dolor orofaríngeo Epistaxis	Síndrome de distrés respiratorio agudo Fallo respiratorio Edema pulmonar Hemorragia pulmonar		

			Enfermedad pulmonar intersticial Infiltración pulmonar Hipoxia		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Nauseas	Dolor bucal Estreñimiento			
Trastornos hepato biliares		Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada Gamma Glutamyltransferasa elevada		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción cutánea Eritema	Erupción maculopapular	Vasculitis cutánea Síndrome de Sweet	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	Espasmos musculares	Osteoporosis	Densidad ósea disminuida Exacerbación de la artritis reumatoide	
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefritis Anormalidad en la orina	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Pirexia	Dolor torácico ^a Dolor ^a Astenia ^a Malestar ^e Edema periférico ^e	Reacción en el lugar de la inyección		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción transfusional ^e			

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de hipersensibilidad tras la administración de filgrastim, incluyendo anafilaxis, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión durante el tratamiento inicial o subsecuente. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas se han repetido con la readministración, sugiriendo una relación causal. Neutromax se debe suspender permanentemente en pacientes que experimenten reacciones alérgicas graves.

Acontecimientos adversos pulmonares

Se han notificado casos de Acontecimientos adversos pulmonares tras la administración de filgrastim, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, en algunos casos, con desenlace de fallo respiratorio o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), los cuales pueden ser mortales (ver advertencias y precauciones).

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración

de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica resultaron ser mortales (ver advertencias y precauciones).

Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis (ver advertencias y precauciones).

Vasculitis cutánea

Se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con filgrastim. La vasculitis cutánea ha sido notificada en el 2% de los pacientes NCG durante el uso a largo plazo.

Leucocitosis

Se ha observado leucocitosis ($WBC > 50 \times 10^9/l$) en el 41% de los donantes sanos y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) tras la administración de filgrastim y se observó leucocitaféresis en el 35% de los donantes (ver advertencias y precauciones).

Síndrome de Sweet

Se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila aguda febril) en pacientes tratados con filgrastim.

Pseudogota (condrocalcinosis por pirofosfato)

Se ha notificado pseudogota (condrocalcinosis por pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

EICH

Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de médula ósea (ver advertencias y precauciones).

Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

Sin embargo, no hay datos suficientes para evaluar el uso de Neutromax en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neutromax.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes

pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Filgrastim.

Existen relativamente pocos efectos adversos relacionados sólo con la administración del filgrastim. La mayoría de los efectos adversos reportados se deben a tumores ocultos o a los tratamientos citotóxicos (fiebre, infección, y mucositis) y disminuyen su frecuencia cuando se utiliza el filgrastim. Sólo se detallan más abajo aquellos efectos adversos específicamente causados por el filgrastim.

No se ha detectado el desarrollo de anticuerpos contra filgrastim en el tratamiento de 500 pacientes por el transcurso de aproximadamente dos años, así como tampoco se ha observado una disminución de la respuesta terapéutica.

La administración de las dosis recomendadas de NEUTROMAX® se asocia a menudo a dolores osteomusculares que, en general, son de naturaleza leve a moderada y se controlan con analgésicos convencionales. Rara vez su intensidad es grave. Otros efectos incluyen artralgias (dolor en las articulaciones); dolor en la médula ósea (dolor en la espalda o en la pelvis; dolor en brazos y piernas); dolor de cabeza leve a moderado; erupción o picazón. Las artralgias y mialgias parecen producirse cuando los recuentos de granulocitos se normalizan. El dolor se produce generalmente en las extremidades inferiores. A menudo el dolor de huesos es leve a moderado y se puede tratar con analgésicos. Éste ocurre en el 20 a 50% de los pacientes y está relacionado con la dosis. El dolor desaparece luego de horas de eliminado el filgrastim, pero generalmente desaparece incluso si se continúa con el tratamiento. El dolor de huesos es probablemente consecuencia de la expansión de la médula ósea; ocurre durante el período de 1 a 3 días antes de la recuperación mieloide y el aumento de neutrófilos en sangre periférica. Se origina en sitios que contienen médula ósea, incluyendo el esternón, la columna vertebral dorsal, la pelvis, y los huesos largos. Puede observarse erupción cutánea, generalmente generalizada y leve. Otro efecto posible es el enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección por vía subcutánea.

Los efectos secundarios menos frecuentes comprenden las anomalías miccionales (predominantemente la disuria leve a moderada). Ocasionalmente, se ha descrito una disminución transitoria de la presión arterial, que no requiere tratamiento. Con relativa frecuencia se observa una elevación reversible, dependiente de dosis y en general leve a moderada, de la deshidrogenasa láctica (LDH), la fosfatasa alcalina, el ácido úrico sérico, y gamma glutamil transpeptidasa. Se han detectado cifras de leucocitos de $100 \times 10^9/L$ o superiores en menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim con dosis mayores de $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, aunque sin complicaciones aparentes para estos pacientes. NEUTROMAX® no incrementa la incidencia de efectos adversos asociados a la quimioterapia citotóxica. La frecuencia de eventos adversos en pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia fue similar y consistió en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, dolor de cabeza, tos, erupción, dolor torácico, debilidad generalizada, dolor de garganta, estreñimiento, y dolor no especificado. En raras ocasiones se han descritos trastornos vasculares en pacientes sometidos a quimioterapia en dosis elevadas, seguida de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos, aunque no se ha podido establecer una relación causal con el filgrastim.

Los efectos con incidencia rara incluyen alergia y reacción anafiláctica; esplenomegalia (generalmente asintomática); arritmia supraventricular transitoria (latido rápido o irregular); síndrome de Sweet (fiebre; ulceraciones en la piel); vasculitis (ulceraciones en la piel).

Se ha reportado esplenomegalia en pacientes que reciben filgrastim por neutropenia cíclica. La esplenomegalia subclínica ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes y la esplenomegalia clínica en un 3% de los pacientes con tratamiento crónico con filgrastim. La aparición del síndrome de Sweet (también conocido como neutropenia febril aguda) coincide con el aumento en el número de neutrófilos.

Toxicología Animal y Farmacología

En diversos estudios se administró filgrastim a monos, perros, hámsters, ratas, y ratones como parte de un programa toxicológico no clínico de hasta 1 año de duración.

En los estudios de toxicidad de dosis repetida, los cambios observados se atribuyeron a las acciones farmacológicas esperadas del filgrastim (es decir, aumento dosis-dependiente en los recuentos de glóbulos blancos y de neutrófilos segmentados circulantes, y relación mieloide: eritroide aumentada en la medula ósea). El examen histopatológico del hígado y bazo reveló evidencia de granulopoyesis extramedular en curso, y se observaron aumentos relacionados con la dosis en el peso del bazo en todas las especies. Todos estos cambios revirtieron todos después de discontinuar el tratamiento.

Sobredosificación

En pacientes con cáncer que reciben NEUTROMAX® como complemento de la quimioterapia mielosupresora, es recomendable evitar el riesgo potencial de leucocitosis excesiva. NEUTROMAX® debe suspenderse si el RAN supera los $10 \times 10^9/L$, luego de haber alcanzado el nadir neutrofílico inducido por la quimioterapia. El empleo de filgrastim en pacientes con RAN superior a $10 \times 10^9/L$, puede no resultar en ningún beneficio clínico adicional.

No se determinó la dosis máxima tolerada de NEUTROMAX®. En estudios experimentales, la administración de dosis de hasta $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de filgrastim ha resultado eficaz y bien tolerada. En los estudios con NEUTROMAX® en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora, los recuentos de glóbulos blancos $>100,000/\text{mm}^3$ se han reportado en menos del 5% de los pacientes, pero no estuvieron asociados a ningún efecto adverso clínico reportado. Los pacientes en los estudios de trasplante de medula ósea recibieron hasta $138 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ sin efectos tóxicos, aunque hubo un achatamiento en la curva dosis-respuesta en dosis diarias de más de $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Efectos clínicos de la sobredosificación

Se desconocen los efectos de la sobredosificación de NEUTROMAX®.

En base a su relevancia clínica, se han seleccionado los siguientes efectos potenciales (posibles signos y síntomas entre paréntesis donde sea apropiado):

Agudos y crónicos

Escalofríos; disnea (falta de aire); leucocitosis excesiva, – generalmente asintomática; fiebre; dolor de cabeza; malestar general; náuseas; erupción; taquicardia (latidos acelerados).

Tratamiento de la sobredosificación

En general, la interrupción del tratamiento con Filgrastim se acompaña de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes en un plazo de 1 a 2 días, y de su normalización en un plazo de 1 a 7 días.

Se deberán realizar estudios de la función respiratoria y recuento de leucocitos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación acudir a su centro de salud más cercano o comunicarse con las líneas de emergencia

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es muy importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Ello permite la monitorización continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar

sobre cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: cef@vitalis.com.co

Incompatibilidades

No debe diluirse el NEUTROMAX® con soluciones salinas.

Para determinar la compatibilidad de NEUTROMAX® con los materiales plásticos después de su dilución véase el apartado "Instrucciones de dilución".

Conservación

NEUTROMAX® debe conservarse en refrigeración (2°- 8°C)

Los viales de NEUTROMAX® se deben usar una sola vez.

El envase está provisto de un sello de seguridad. El producto no debe administrarse en caso de que este sello se encuentre roto o alterado.

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Periodo de validez

Neutromax tiene un período de vida útil de 24 meses.

NEUTROMAX® no debe administrarse después de la fecha de vencimiento.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Fecha de Revisión del Texto

Julio 2025

DROGUERIA VITALIS PERU S.A.C
cef@vitalis.com.co