

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
(FILGRASTIM)

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

- *ZARZIO Solución inyectable 0,3 mg/0,5 mL*

## 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa pre-cargada con 0,5 ml contiene 30 MIU FILGRASTIM\*

\*Factor estimulante de colonia de granulocitos metionilados recombinantes (G-CSF) producido en E. coli por tecnología DNA recombinante.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Solución para inyección en jeringa precargada.

## 4. DATOS CLINICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

La eficacia y la seguridad de filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

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

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

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

#### 4.2 Posología y método de administración

El tratamiento con Filgrastim solo debe administrarse en colaboración con un centro de oncología que tenga experiencia en el uso del factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) y en hematología, además que disponga de las instalaciones necesarias para el diagnóstico.

Los procedimientos de movilización y aféresis deben ser realizados en colaboración con un centro de oncología-hematología con experiencia aceptable en este campo y donde pueda realizarse un correcto monitoreo de las células hematopoyéticas progenitoras.

##### Quimioterapia citotóxica establecida

###### *Posología*

La dosis recomendada de filgrastim es de 0.5 MU/kg/día (5 µg/kg/día). La primera dosis de filgrastim no debe administrarse antes de haber transcurrido 24 horas desde la finalización de la quimioterapia citotóxica.

En ensayos clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m<sup>2</sup>/día (4.0 a 8.4 µg/kg/día).

La dosis diaria de filgrastim debe continuar hasta pasar el nadir de neutrófilos y el recuento de neutrófilos haya alcanzado el rango normal. Luego de una quimioterapia establecida para tumores sólidos, linfomas y leucemia linfoide, se espera que la duración del tratamiento requerido para cumplir con estos criterios sea de hasta 14 días. Luego de la inducción y el tratamiento de consolidación para leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser sustancialmente más largo (hasta 38 días) dependiendo del tipo, la posología y cronograma de quimioterapia citotóxica usada.

En pacientes que reciben quimioterapia citotóxica, se observa típicamente un incremento transitorio en el recuento de neutrófilos 1 a 2 días después del inicio de la terapia con filgrastim. Sin embargo, para una respuesta terapéutica sostenida, la terapia con filgrastim no debe ser discontinuada antes de superar el nadir esperado y que el recuento de neutrófilos haya recuperado el rango normal. No se recomienda la discontinuación prematura de la terapia con filgrastim, antes del tiempo del nadir de neutrófilos esperado.

###### *Método de administración*

Filgrastim se puede administrar como una inyección subcutánea diaria o como una infusión intravenosa diaria diluida en una solución de glucosa al 5% durante más de 30 minutos (ver sección 6.6). La ruta subcutánea es preferida en la mayoría de los casos. 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 ruta debe depender de la circunstancia clínica individual.

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

###### *Posología*

La dosis de inicio recomendada de filgrastim es de 1.0 MU/kg/día (10 µg/kg/día). La primera dosis de filgrastim debe ser administrada al menos 24 horas luego de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de médula ósea.

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
(FILGRASTIM)

Una vez que el nadir de neutrófilos se haya superado, la dosis diaria de filgrastim debe ser titulada contra la respuesta de neutrófilos conforme a lo siguiente:

Recuento de neutrófilos	Ajuste de dosis de filgrastim
>1.0 x 10 <sup>9</sup> /L por 3 días consecutivos	Reducir a 0.5 MU/kg/día (5 µg/kg/día)
Luego, si ANC sigue siendo >1.0 x 10 <sup>9</sup> /L por 3 días consecutivos más	Discontinuar filgrastim
Si ANC disminuye a <1.0 x 10 <sup>9</sup> /L durante el periodo de tratamiento, la dosis de filgrastim debe ser re escalada de acuerdo a los pasos anteriores	
ANC = Absolute Neutrophil Count = recuento absoluto de neutrófilos	

*Método de administración*

Filgrastim puede ser administrado como perfusión intravenosa por 30 minutos o 24 horas o por perfusión subcutánea continua de 24 horas. Filgrastim debe ser diluido en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6)

Para la movilización de PBPC en pacientes en terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de transplante PBPC autólogo.*Posología*

La dosis recomendada de filgrastim para movilización de PBPC cuando se utiliza como monoterapia es de 1.0 MU/kg/día (10 µg/kg/día) por 5 a 7 días consecutivos.

*Tiempo de leucoferesis:*

1 o 2 leucoferesis los días 5 y 6 a menudo son suficientes. En otras circunstancias, pueden ser necesarias leucoferesis adicionales. La dosis de filgrastim debe ser mantenida hasta la última leucoferesis.

La dosis recomendada de filgrastim para movilización de PBPC después de la quimioterapia mielosupresora es de 0.5 MU/kg/día (5 µg/kg/día) desde el primer día hasta el término de la quimioterapia hasta que se supere el nadir de neutrófilos esperado y el recuento de neutrófilos haya recuperado su rango normal. Debe realizarse leucoferesis durante el periodo en que el ANC se eleva de <0.5 x 10<sup>9</sup>/L/ a >5.0 x 10<sup>9</sup>/L/. Para pacientes que no han experimentado una amplia quimioterapia, una leucoferesis a menudo es suficiente. En otras circunstancias se recomienda leucoferesis adicionales.

*Método de administración*

Filgrastim para movilización de PBPC cuando se usa en monoterapia:

Filgrastim puede ser administrado como perfusión subcutánea continua de 24 horas o perfusión subcutánea. Para perfusiones, filgrastim debe ser diluido en una solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

*Filgrastim para movilización de PBPC después de quimioterapia mielosupresora:*

Filgrastim debe ser administrado por perfusión subcutánea.

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
(FILGRASTIM)

Para la movilización de PBPC en donantes normales antes de trasplante de PBPC alogénico

*Posología*

Para movilización de PBPC en donantes normales, filgrastim debe ser administrado a 1.0 MU/kg/día (10 µg/kg/día) por 4 - 5 días consecutivos. La leucoferesis debe ser iniciada el día 5 y continuada hasta el día 6 si fuera necesario para recolectar  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> células/kg del peso corporal del receptor.

*Método de administración*

Filgrastim debe ser administrado por perfusión subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (SCN)

*Posología*

*Neutropenia congénita*

La dosis de inicio recomendada es de 1.2 MU/kg/día (12 µg/kg/día) como una sola dosis o en dosis divididas.

*Neutropenia idiopática o neutropenia cíclica*

La dosis de inicio recomendada es de 0.5 MU/kg/día (5 µg/kg/día) como una sola dosis o en dosis divididas.

*Ajuste de dosis*

Filgrastim debe ser administrado diariamente por perfusión subcutánea hasta que se alcance el recuento de neutrófilos y pueda ser mantenido a más de  $1.5 \times 10^9/L$ . Cuando se haya obtenido la respuesta, debe establecerse la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Se requiere una administración diaria de largo plazo para mantener un recuento adecuado de neutrófilos.

Después de 1 a 2 semanas de terapia, la dosis inicial puede ser duplicada o reducida a la mitad dependiendo de la respuesta del paciente. Consecuentemente, la dosis puede ser ajustada individualmente cada 1 a 2 semanas para mantener el recuento promedio de neutrófilos entre  $1.5 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$ . Un programa más rápido de escalamiento de dosis puede ser considerado en pacientes con infecciones graves. En ensayos clínicos, el 97% de pacientes que respondieron tuvieron una respuesta completa a dosis  $\leq 24$  µg/kg/día. La seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim sobre los 24 µg/kg/día en pacientes con SCN no ha podido ser establecida.

*Método de administración*

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica:

Filgrastim debe ser administrado por perfusión subcutánea.

En pacientes con infección HIV

*Posología*

*Para revertir la neutropenia*

La dosis recomendada de inicio de filgrastim es 0.1 MU/kg/día (1 µg/kg/día), con titulación hasta un máximo de 0.4 MU/kg/día (4 µg/kg/día) hasta que alcance el recuento normal de neutrófilos y pueda ser mantenido (ANC  $>2.0 \times 10^9/L$ ). En ensayos clínicos,  $>90\%$  de pacientes respondieron a tales dosis, logrando revertir la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ( $<10\%$ ), se requirieron dosis de hasta 1.0 MU/kg/día (10 µg/kg/día) para lograr revertir la neutropenia.

*Para mantener recuentos normales de neutrófilos*

Cuando se ha logrado revertir la neutropenia, debe establecerse la dosis mínima efectiva para mantener un recuento normal de neutrófilos. Se recomienda un ajuste inicial de la dosis para dosis alternas diarias con 30 MU/día (300 µg/día). Puede requerir un ajuste de dosis posterior, según lo determina el ANC del paciente para mantener el recuento de neutrófilos a  $>2.0 \times 10^9/L$ . En ensayos clínicos se requirieron dosis con 30 MU/día (300 µg/día) en 1 a 7 días para mantener la ANC  $>2.0 \times 10^9/L$ , con la mediana de frecuencia de dosis de 3 días por semana. Puede requerirse una administración de largo plazo para mantener la ANC  $>2.0 \times 10^9/L$ .

*Método de administración*

Reversión de neutropenia o mantenimiento de recuentos normales de neutrófilos. Filgrastim debe ser administrado por inyección subcutánea.

Personas mayores

Los ensayos clínicos con filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes mayores, pero no se han realizado estudios especiales en este grupo y por tanto no pueden hacerse recomendaciones específicas para la dosis.

Disfunción renal

Los estudios de filgrastim en pacientes con disfunción renal o hepática grave demuestran que éste muestra un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al de los individuos normales. No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Uso pediátrico en tratamiento de SCN y cáncer

Sesenta y cinco por ciento de pacientes estudiados en el programa de ensayos SCN tenía menos de 18 años de edad. La eficacia del tratamiento era clara para este grupo etario, que incluía principalmente pacientes con neutropenia congénita. No existen diferencias en los perfiles de seguridad para pacientes pediátricos tratados para SCN.

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 dosis en pacientes pediátricos son las mismas que para adultos que reciben quimioterapia citotóxica mielosupresora.

**4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los excipientes.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**Advertencias especiales y precauciones en todas las indicaciones*Hipersensibilidad*

Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas a inicio o posteriormente en el tratamiento se han reportado en pacientes tratados con filgrastim. Discontinúe permanentemente en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre filgrastim a pacientes con historia de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
(FILGRASTIM)

#### *Efectos adversos pulmonares*

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, después de la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo. La aparición de signos pulmonares, como tos, fiebre y disnea en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar pueden ser signos preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Filgrastim debe suspenderse y administrarse el tratamiento apropiado.

#### *Glomerulonefritis*

La glomerulonefritis ha sido reportada en pacientes que reciben filgrastim o pegfilgrastim. En general, los eventos de glomerulonefritis se resuelven después de la reducción de la dosis o la suspensión de filgrastim o pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo de análisis de orina.

#### *Síndrome de fuga capilar*

El síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, se ha notificado después de la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos y se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de fuga capilar deben ser estrechamente monitorizados y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

#### *Esplenomegalia y ruptura esplénica*

En general, se han notificado casos asintomáticos de esplenomegalia y casos de ruptura esplénica en pacientes y donantes normales después de la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, el tamaño del bazo se debe controlar cuidadosamente (por ejemplo, examen clínico, ultrasonido). Se debe considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en donantes y / o pacientes que informan dolor abdominal superior izquierdo o dolor en la punta del hombro.

Se ha observado que las reducciones de la dosis de filgrastim disminuyen o detienen la progresión del agrandamiento esplénico en pacientes con neutropenia crónica grave, y en el 3% de los pacientes se requirió esplenectomía.

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 marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante una tomografía computarizada y generalmente se resolvió después de retirar el G-CSF. Ver también la sección 4.8.

#### *Crecimiento de células malignas*

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

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

La seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica no se conocen todavía.

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
(FILGRASTIM)

Filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Debe ponerse especial cuidado en distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

*Leucemia mieloide aguda*

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

La seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes < 55 años con LMA de novo y buena citogenética [t (8;21), t (15;17) e inv (16)] no han sido establecidas.

*Trombocitopenia*

Se ha informado trombocitopenia en pacientes que reciben filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar de cerca, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con filgrastim.

Se debe considerar la interrupción temporal o la reducción de la dosis de filgrastim en pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollan trombocitopenia (recuento de plaquetas <100 x 10<sup>9</sup> / l).

*Leucocitosis*

Se han observado recuentos leucocitarios de 100 x 10<sup>9</sup>/L o superiores en menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim en dosis superiores a 0,3 MU/Kg/día (3 microgramos/Kg/día). No se ha notificado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera un nivel de 50 x 10<sup>9</sup> /L después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante el período de administración de filgrastim para la movilización de PBPC, filgrastim debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta hasta > 70 x 10<sup>9</sup> /L.

*Inmunogenicidad*

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

**Advertencias especiales y precauciones asociadas con co-morbilidades**

*Células falciformes y enfermedad de células falciformes*

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con anemia de células falciformes o con rasgo de células falciformes tratados con filgrastim. El médico debe obrar con cautela en aquellos casos en los que considere la administración de filgrastim en pacientes con anemia de células falciformes o con rasgo de células falciformes.

*Osteoporosis*

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
(FILGRASTIM)

una enfermedad osteoporótica de base y reciban tratamiento continuado con filgrastim durante más de 6 meses.

Precauciones especiales en Pacientes con Cáncer

Filgrastim no debe ser usado para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosis establecidas.

*Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia*

Se debe tener especial cautela con los pacientes tratados con quimioterapia de altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad, incluidos efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte la información de prescripción de los agentes de quimioterapia específicos utilizados).

*Efecto de la quimioterapia en eritrocitos y trombocitos*

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia mielosupresora. Debido a la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (p. ej., dosis completas de acuerdo con el protocolo prescrito), el paciente puede estar expuesto a un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por ello, es recomendable realizar controles periódicos del recuento plaquetario y del valor hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida para producir trombocitopenia grave.

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

*Otras precauciones especiales*

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

Se han reportado alteraciones vasculares, incluyendo enfermedad veno-oclusiva y alteraciones del volumen de fluido, ocasionalmente en pacientes que reciben quimioterapia en dosis altas después de un trasplante.

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y de muerte en pacientes tratados con G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea (ver sección 4.8 y 5.1).

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con el factor de crecimiento se ha asociado con hallazgos positivos transitorios en las pruebas de imagen ósea. Esto se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de dichas pruebas.

*Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC*

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
(FILGRASTIM)

#### *Movilización*

No existen comparaciones aleatorias prospectivas de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo o en combinación con quimioterapia mielosupresiva) en la misma población de pacientes. El grado de variabilidad entre los pacientes individuales y los resultados de laboratorio de las células CD34<sup>+</sup> muestran que la comparación directa entre diferentes estudios es difícil. La elección del método de movilización debe considerarse en relación a los objetivos globales del tratamiento para un paciente individual.

#### *Exposición previa a agentes citotóxicos*

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy extensiva, pueden no manifestar una movilización suficiente de las mencionadas células sanguíneas como para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ( $\geq 2.0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> células/kg) o una aceleración de la recuperación plaquetaria del mismo grado.

#### *Exposición previa a agentes citotóxicos*

Los pacientes que se han sometido a una terapia mielosupresora previa muy extensa pueden no mostrar suficiente movilización de PBPC para lograr el rendimiento mínimo recomendado ( $\geq 2.0 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup> / kg) o la aceleración de la recuperación de plaquetas en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran una especial toxicidad sobre el reservorio progenitor hematopoyético y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes como el melfalán, la carmustina (BCNU) y el carboplatino, cuando se administran durante períodos prolongados previos al intento de movilización de las células progenitoras, pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser eficaz en la movilización de las células progenitoras. Cuando se contemple la posibilidad de realizar un trasplante de células progenitoras sanguíneas periféricas se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del período de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, debe prestarse especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según los criterios citados anteriormente, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo de células progenitoras.

#### *Valoración del rendimiento de células progenitoras*

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34<sup>+</sup> varían en función de la metodología utilizada y las recomendaciones de cifras basadas en estudios en otros laboratorios deben interpretarse con precaución.

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

La recomendación de un rendimiento mínimo de  $\geq 2.0 \times 10^6$  /células CD34<sup>+</sup>/kg se basa en las experiencias publicadas que tuvieron como resultado una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos en exceso de este parecen correlacionarse con una recuperación más rápida, los de abajo con una recuperación más lenta.

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

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

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

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

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

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

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

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

Se han observado modificaciones citogenéticas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. Se desconoce el significado de dichos cambios. La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mielóide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y un seguimiento sistemáticos de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas por un periodo de al menos 10 años para garantizar la vigilancia de la seguridad a largo plazo.

*Precauciones especiales en receptores de PBPC alogénicos movilizados con filgrastim*

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

*Precauciones especiales en pacientes SCN*

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

*Hemograma*

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

#### *Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico*

Conviene poner especial cuidado en el diagnóstico de neutropenia crónica grave para diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, la mielodisplasia y la leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.

Se ha observado una baja frecuencia (aproximadamente el 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en los pacientes con neutropenia crónica grave incluidos en ensayos clínicos que recibieron tratamiento con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento con filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente el 12% de los pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales en condiciones basales, presentaron posteriormente anomalías, incluida una monosomía 7, en las evaluaciones repetidas sistemáticas.

No está claro en la actualidad si el tratamiento a largo plazo de los pacientes con neutropenia crónica grave los predispone a sufrir anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuarles exámenes morfológicos y citogenéticos de la médula ósea en intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

#### *Otras precauciones especiales*

Debe excluirse causas de neutropenia transitoria, como infecciones virales.

La hematuria fue común y se produjo proteinuria en un pequeño número de pacientes. Se debe realizar un análisis de orina regular para monitorear estos eventos.

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

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

##### *Hemograma*

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

##### *Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores*

El tratamiento con filgrastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia causadas por los tratamientos con medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de

recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar los recuentos sanguíneos de forma regular (ver más arriba).

#### *Infecciones y enfermedades malignas causantes de mielosupresión*

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

Todos los pacientes

Para mejorar la rastreabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSFs), el nombre comercial del producto administrado debe ser registrado claramente en el archivo del paciente.

#### **4.5 Interacción con otros productos farmacológicos y otras formas de interacción**

No se han establecido definitivamente la seguridad y la eficacia del filgrastim cuando éste se administra el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides en fase de replicación rápida a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

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

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

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen o los datos sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas son limitados.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos sujetos a múltiples elevados de las dosis de exposición clínica y en la presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3).

En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada.

No se recomienda el uso de filgrastim durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si el filgrastim o sus metabolitos se excretan en leche materna, por lo que no se recomienda el uso de filgrastim durante el período de lactancia. La decisión de no amamantar o no seguir/abstenerse del tratamiento con filgrastim debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el lactante y el beneficio del tratamiento para la mujer.

### Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas hembra y macho (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**

Filgrastim puede tener una influencia menor en la capacidad para conducir y usar máquinas. Se pueden producir mareos después de la administración de filgrastim (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### 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 (incluida neumonía intersticial y SDRA), síndrome de fuga capilar, ruptura esplenomegálica / esplénica severa, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes SCN, GvHD en pacientes que reciben transferencia alogénica de médula ósea o trasplante de células progenitoras de células sanguíneas periféricas y crisis drepanocítica en pacientes con enfermedad drepanocítica.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor en los huesos, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor en el pecho 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 grave en el 3% de los pacientes.

### b. Resumen de reacciones adversas

Los datos a continuación describen reacciones adversas reportadas a partir de ensayos clínicos y espontáneos. Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan los efectos no deseados en orden descendente de gravedad.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación aparecen clasificadas en función de su frecuencia: Muy frecuentes:  $\geq 1/10$  Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$  Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$  Muy raras:  $< 1/10.000$

### ***Infecciones e infestaciones***

**Frecuentes:** *sepsis, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario*

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
(FILGRASTIM)

Trastornos de la sangre y sistema linfático

*Muy frecuentes:* trombocitopenia, anemia<sup>e</sup>

*Frecuentes:* esplenomegalia<sup>a</sup>, hemoglobina disminuida<sup>e</sup>

*Poco frecuentes:* Leucocitosis<sup>a</sup>

*Raras:* ruptura esplénica<sup>a</sup>, anemia falciforme con crisis

Trastornos del sistema inmunológico

*Poco frecuentes:* hipersensibilidad, hipersensibilidad a medicamentos<sup>a</sup>, enfermedad de injerto contra huésped<sup>p</sup>

*Raras:* reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y nutrición

*Frecuentes:* Disminución del apetito<sup>e</sup>, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre

*Poco frecuentes:* Hiperuricemia, aumento del ácido úrico en la sangre

*Raras:* disminución de la glucemia, pseudogota<sup>a</sup> (condrocalcinosis pirofosfato), alteraciones del volumen del líquido

Desórdenes psiquiátricos

*Común:* insomnio

Trastornos del sistema nervioso

*Muy frecuente:* Dolor de cabeza<sup>a</sup>

*Frecuentes:* mareos, hipoestesia, parestesia

Trastornos vasculares

*Frecuente:* Hipertensión, hipotensión

*Poco frecuente:* Enfermedad veno-oclusiva<sup>d</sup>,

*Raras:* síndrome de fuga capilar<sup>a</sup>, aortitis

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

*Frecuente:* Hemóptisis, disnea, tos<sup>a</sup>, dolor orofaríngeo<sup>a,e</sup>, epistaxis

*Poco frecuente:* Síndrome de stress respiratorio agudo<sup>a</sup>, insuficiencia respiratoria<sup>a</sup>, edema pulmonar<sup>a</sup>, hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial<sup>a</sup>, infiltración pulmonar<sup>a</sup>, hipoxia.

Trastornos gastrointestinales

*Muy frecuente:* Diarrea<sup>a,e</sup>, vómitos<sup>a,e</sup>, estreñimiento<sup>a</sup>, náusea<sup>a</sup>

*Frecuentes:* Dolor oral, estreñimiento<sup>a</sup>

Trastornos hepatobiliares

*Frecuente:* Hepatomegalia, incremento en alcalino fosfatasa en sangre

*Poco frecuente:* Incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento en gamma-glutamil transferasa,

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

*Muy frecuente:* Alopecia<sup>a</sup>

*Frecuente:* Erupción<sup>a</sup>, eritema

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
(FILGRASTIM)

15

*Poco frecuentes:* Erupción maculo-papular

*Raras:* Vasculitis cutánea<sup>a</sup>, síndrome de Sweets (dermatosis neutrofilica febril aguda)

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

*Muy frecuente:* Dolor músculo-esquelético<sup>c</sup>

*Frecuente:* Espasmos musculares

*Poco frecuente:* Osteoporosis

*Raras:* Disminución de la densidad ósea, exacerbación de artritis reumatoide

Trastornos renales y urinarios

*Frecuente:* Disuria, hematuria

*Poco frecuente:* Proteinuria

*Raras:* Anormalidad en la orina, glomerulonefritis

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

*Muy frecuentes:* fatiga<sup>a</sup>, inflamación de la mucosa<sup>a</sup>, pirexia

*Frecuentes:* dolor en el pecho<sup>a</sup>, dolor<sup>a</sup>, astenia<sup>a</sup>, malestar general<sup>e</sup>, edema periférico<sup>e</sup>

*Poco frecuentes:* Reacción en el sitio de inyección

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

*Frecuente:* reacción de transfusión

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

<sup>b</sup> Ha habido reportes de GvHD y fatalidades en pacientes después de trasplantes alógenicos de médula ósea (ver a continuación c)

<sup>c</sup> Incluye dolor en los huesos, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolos músculo-esquelético, dolor de cuello

<sup>d</sup> Se observaron casos post marketing en pacientes que tuvieron un 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 asociados con las secuelas de la malignidad subyacente o la quimioterapia citotóxica.

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Hipersensibilidad*

Se han notificado reacciones hipersensibilidad, que incluyen, anafilaxia, exantema cutáneo, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión que ocurren durante el tratamiento inicial o el tratamiento subsiguiente en pacientes tratados con filgrastim en ensayos clínicos o experiencia post marketing. En conjunto, estas reacciones fueron más frecuentes tras la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas reaparecieron tras la reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una

relación causal. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con filgrastim en aquellos pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

#### *Efectos adversos Pulmonares*

En estudios clínicos y post marketing se han reportado algunos casos de efectos adversos pulmonares que incluyeron enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, en algunos casos con resultado de insuficiencia respiratoria o distrés respiratorio agudo (SDRA) que puede ser fatal (ver sección 4.4).

#### *Esplenomegalia y ruptura del bazo*

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura del bazo luego de la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura de bazo fueron fatales (ver sección 4.4).

#### *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 sección 4.4).

#### *Vasculitis cutánea*

Vasculitis cutánea se ha informado en pacientes tratados con filgrastim. El mecanismo de la vasculitis en pacientes que reciben filgrastim es desconocido. Durante el uso a largo plazo, se ha notificado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes 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 4.4).

#### *Síndrome de Sweets*

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

#### *Pseudogota (pirofosfato de condrocalcinosis)*

Se ha informado pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato) en pacientes con cáncer tratado con filgrastim.

#### *Enfermedad del injerto contra el huésped*

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver sección 4.4 y 5.1).

#### d. 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 musculo esquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes pediátricos

#### e. 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 filgrastim.

##### **Pacientes pediátricos de NGC**

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con filgrastim. La frecuencia se estima como “frecuente” en base a los datos de los ensayos clínicos.

#### **4.9 Sobredosis**

No se han establecido los efectos de la sobredosis de filgrastim. La interrupción de la terapia con filgrastim generalmente conlleva un descenso del 50% en los neutrófilos circulantes al cabo de 1 ó 2 días, llegando a valores normales en 1 y 7 días

## **5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, factores estimulantes de colonia  
Código ATC: L03AA02

El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y la liberación de neutrófilos funcionales de la médula ósea. [*Filgrastim – Solución Inyectable en jeringas pre-cargadas*] contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), que aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica en un plazo de 24 horas, con un incremento de escasa magnitud en las cifras de monocitos. En algunos pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), filgrastim también puede inducir un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con respecto a los valores iniciales; algunos de estos pacientes pueden presentar eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento del recuento de neutrófilos depende de la dosis cuando se aplica conforme a la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta al filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
 ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
 (FILGRASTIM)

tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1-2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El uso de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, la gravedad y la duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y las hospitalizaciones después del tratamiento de inducción con quimioterapia para la leucemia mieloide aguda o la terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre e infecciones documentadas no se redujo en ninguna de las dos situaciones citadas. La duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea tampoco disminuyó.

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

Los receptores de células progenitoras sanguíneas periféricas alogénicas movilizadas con filgrastim experimentaron una recuperación hematológica significativamente más rápida que los tratados con trasplante alogénico de médula ósea.

Un estudio retrospectivo europeo mediante el que se evaluó el uso de G-CSF tras el trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemias agudas sugirió un aumento en el riesgo de EICH, de muerte relacionada con el tratamiento (MRT) y de muerte en los pacientes tratados con G-CSF. En otro estudio internacional retrospectivo en pacientes con leucemias mieloides agudas y crónicas, no se observó efecto alguno sobre el riesgo de EICH, MRT y muerte. Un metaanálisis de los estudios sobre trasplantes alogénicos, incluidos los resultados de nueve ensayos prospectivos aleatorizados, ocho estudios retrospectivos y un estudio de casos y controles, no detectó efectos sobre el riesgo de EICH aguda, EICH crónica o muerte precoz relacionada con el tratamiento.

<b>Riesgo relativo (95% IC) de EICH y TRM Tras tratamiento con G-CSF después de un trasplante de médula ósea</b>					
Publicación	Periodo de estudio	N	EICH aguda de grado II-IV	EICH crónica	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 retrospectivo europeo (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)

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
 ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
 (FILGRASTIM)

Estudio retrospectivo internacional (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 relativos al trasplante de médula ósea durante este período; en algunos estudios se utilizó GM-CSF.

<sup>b</sup> El análisis incluye pacientes que recibieron un trasplante de la médula ósea durante este período.

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

En donantes normales, la dosis administrada subcutáneamente de 1 MU/kg/día (10 µg/kg/día) por 4 a 5 días consecutivos permite una recolección de  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> células/kg del receptor en la mayoría de donantes después de dos leucoferesis.

*El uso de filgrastim en pacientes, tanto niños como adultos, con NCG (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica y neutropenia idiopática) induce un aumento mantenido del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en sangre periférica y una reducción del número de infecciones y procesos relacionados.*

*La administración de filgrastim a pacientes con infección por VIH mantiene el recuento de neutrófilos en los niveles normales, lo que permite la administración programada del tratamiento antiviral y/u otras terapias mielosupresoras. No hay evidencia de que los pacientes con infección por VIH tratados con filgrastim presenten un aumento de la replicación del VIH.*

Como con otros factores de crecimiento hematopoyéticos, G-CSF muestra in vitro propiedades estimulantes de las células endoteliales humanas.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Un ensayo aleatorizado, doble ciego de dosis múltiples y cruzado en 204 voluntarios sanos mostró que el perfil farmacocinético de filgrastim era comparable al del producto de referencia después de la administración subcutánea e intravenosa.

### Absorción

Una sola dosis subcutánea de 0.5 MU/kg (5 µg/kg) resultó en concentraciones máximas en sangre después de un  $t_{max}$  de  $4.5 \pm 0.9$  horas (media  $\pm$  SD).

### Distribución

El volumen de distribución en sangre es de aproximadamente 150 ml/kg. Luego de la administración subcutánea de las dosis recomendadas, las concentraciones séricas se mantuvieron sobre los 10 ng/ml por 8 - 16 horas. Existe una correlación lineal entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, sea que se administre intravenosa o subcutáneamente.

### Eliminación

La vida media de eliminación sérica ( $t_{1/2}$ ) de filgrastim después de dosis subcutáneas osciló entre 2.7 horas (1.0 MU/kg, 10 µg/kg) a 5.7 horas (0.25 MU/kg, 2.5 µg/kg) y se prolongó después de 7 días de dosis a 8.5 - 14 horas respectivamente.

La infusión continua con filgrastim en un periodo de hasta 28 días en pacientes que se recuperaban de un trasplante autólogo de médula ósea no resultó en evidencia alguna de acumulación de ingrediente activo y vidas medias de eliminación comparables.

### 5.3 Datos de seguridad pre-clínicos

Filgrastim se ha estudiado mediante ensayos de toxicidad a dosis repetidas durante más de 1 año de duración, los cuales han revelado cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas incluyendo aumentos en el recuento de leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea, granulocitopoyesis extra medular y aumento del tamaño del bazo. Todos estos cambios han revertido tras la interrupción del tratamiento.

Los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal han sido estudiados en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de filgrastim en conejos durante el periodo de organogénesis resultó ser tóxica para la madre, se incrementaron los abortos espontáneos y la pérdida posterior a la implantación, y se observó disminución del tamaño promedio de la camada viva y del peso fetal.

En base a datos obtenidos de otras moléculas de filgrastim similares, se observaron hallazgos comparables, además de un incremento de malformaciones fetales a 100 µg/kg/día, una dosis tóxica materna que corresponde con una exposición sistémica de aproximadamente 50-90 veces la exposición observada en pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. En este estudio, el nivel en el que no se observan efectos adversos para la toxicidad embrio-fetal fue de 10 µg/kg/día, el cual corresponde con una exposición sistémica de aproximadamente 3-5 veces la exposición observada en pacientes tratados con la dosis clínica.

En ratas preñadas, no se ha observado toxicidad materna o fetal a dosis superiores a 575 µg/kg/día. La descendencia de ratas a las que se les ha administrado filgrastim durante el periodo peri-natal y los periodos de lactancia, exhibieron retraso en la diferenciación externa y retraso en el crecimiento ( $\geq 20$  µg/kg/día) y una ligera reducción de la tasa de supervivencia (100 µg/kg/día).

No se han observado efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra con filgrastim

## 6. DATOS FARMACEUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Acido L-glutámico  
Sorbitol  
Polisorbato 80  
Agua para inyectables

### 6.2 Incompatibilidades

Filgrastim no debe diluirse con soluciones de cloruro sódico.

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

Filgrastim diluido puede adsorberse al vidrio y a los materiales plásticos a no ser que sea diluido en solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %) (Ver sección 6.6).

### **6.3 Periodo de validez**

Ver empaque secundario

### **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar entre 2°C - 8°C, sin congelar.

Mantener la jeringa precargada en el envase exterior para protegerla de la luz.

Dentro de su vida útil y con el propósito de un uso ambulatorio, el paciente puede retirar el producto del refrigerador y almacenarlo a temperatura ambiente (no superior a 25 ° C) por un solo período de hasta 72 horas. Al final de este período, el producto no debe volver a colocarse en el refrigerador y debe desecharse.

### **6.5 Naturaleza y contenidos del envase**

Jeringa precargada (de vidrio tipo I) con aguja para inyección (de acero inoxidable), con o sin protector de seguridad para la aguja, que contienen 0,5 ml de solución para inyección.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La solución debe inspeccionarse visualmente antes del uso. Tan sólo se deben utilizar soluciones transparentes sin partículas.

La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta adversamente la estabilidad de filgrastim.

*ZARZIO Solución inyectable* no contiene preservantes. En vista del riesgo de contaminación microbiana, las jeringas de *ZARZIO Solución inyectable* deben ser usadas una sola vez.

#### Dilución antes de la administración (opcional)

Si se necesita, filgrastim puede ser diluido en solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %).

En ningún caso, se recomienda la dilución a una concentración final de menos de 0,2 MU (2 microgramos).

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL  
ZARZIO 0,3 mg/0,5 mL SOLUCION INYECTABLE  
(FILGRASTIM)

22

En los pacientes tratados con filgrastim diluido hasta concentraciones < 1,5 MU/ml (15 microgramos) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) hasta una concentración final de 2 mg/ml.

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

Cuando se diluye en solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %), filgrastim es compatible con el vidrio y con diversos plásticos, incluidos el cloruro de polivinilo (PVC), la poliolefina (un copolímero de polipropileno y polietileno) y el polipropileno.

Usando jeringa precargada con cubierta de seguridad

La cubierta de seguridad de la aguja cubre la aguja después de la inyección para prevenir lesiones. Esto no afecta la operación normal de la jeringa. Presione el émbolo lentamente hasta administrar toda la dosis y que el émbolo no pueda ser presionado más. Mientras mantiene presión en el émbolo retire la jeringa del paciente. La cubierta de seguridad de la aguja cubrirá la aguja cuando retire el émbolo.

Usando la jeringa pre llenada sin cubierta de seguridad

Administre la dosis según protocolo estándar.

Eliminación

Debe eliminar cualquier producto sin usar o desperdicio de acuerdo con los requerimientos locales.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

Resolución Exenta RW N° 2019  
24 de enero de 2019