FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neupogen 30 MU (0,3 mg/ml) solución inyectable
filgrastim

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 30 millones de unidades (MU) / 300 microgramos (µg) de filgrastim en 1 ml (0,3 mg/ml).

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

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol (E420).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Quimioterapia citotóxica convencional

Posología

La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día).

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

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

Forma de administración

Neupogen debe administrarse en inyección subcutánea diaria o diluido en glucosa al 5% en perfusión intravenosa diaria aplicada durante 30 minutos (ver sección 6.6). La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual.

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

Posología

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Recuento de neutrófilos	Ajuste de la dosis de Neupogen
> $1,0 \times 10^9$/l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 µg)/kg/día
Si el RAN permanece > $1,0 \times 10^9$/l durante 3 días consecutivos más	Suspender Neupogen
Si el RAN desciende a < $1,0 \times 10^9$/l durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de Neupogen siguiendo las etapas indicadas arriba	

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Forma de administración

Neupogen debe administrarse en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien en perfusión subcutánea continua de 24 horas. Neupogen debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

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

Posología

La dosis recomendada de Neupogen cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día de 5 a 7 días consecutivos. Tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de Neupogen debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

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

Forma de administración

Neupogen administrado en la movilización de PBPC como tratamiento único:
Neupogen debe administrarse en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en inyección subcutánea. En perfusiones Neupogen debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

Neupogen tras quimioterapia mielosupresora en la movilización de PBPC:
Neupogen debe administrarse en inyección subcutánea.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Neupogen debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día de 4 a 5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar hasta el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células $CD34^+$/kg de peso del receptor.

Forma de administración

Neupogen debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día, en una dosis única o repartida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, en una dosis única o repartida en varias dosis.

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

Forma de administración

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Neupogen debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Posología

Para la recuperación de la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Neupogen es 0,1 MU (1 µg)/kg/día ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos (RAN > $2,0 \times 10^9$/l). En los ensayos clínicos, > 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Para mantener el recuento normal de neutrófilos:
Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis con 30 MU (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos > $2,0 \times 10^9$/l. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN > $2,0 \times 10^9$/l, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN > $2,0 \times 10^9$/l.

Forma de administración

Para la recuperación de la neutropenia o para mantener el recuento normal de neutrófilos: Neupogen debe administrarse en inyección subcutánea.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Uso pediátrico en la NCG y cáncer

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

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

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias y precauciones especiales para todas las indicaciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neupogen. Suspenda definitivamente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neupogen en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Efectos adversos pulmonares

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

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resuelven tras reducción de dosis o retirada de filgrastim o pegfilgrastim. Se recomienda la monitorización de análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar, el cual puede resultar potencialmente mortal si se retrasa el tratamiento, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben monitorizar estrechamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y de ruptura esplénica en pacientes y donantes sanos después de la administración de Neupogen. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe monitorizarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Se ha observado que la reducción de dosis de Neupogen frena o para la progresión de esplenomegalia en pacientes con neutropenia severa crónica, y en un 3% de los pacientes se requirió esplenectomía.

Crecimiento de las células malignas

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

Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce. Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria, Neupogen se debe administrar con precaución. La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA *de novo*, menores de 55 años y con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16)) no está establecida.

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen. Se recomienda monitorizar regularmente el recuento plaquetario, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con Neupogen. Se debe considerar la interrupción temporal o la reducción de dosis de Neupogen en pacientes con neutropenia severa crónica que desarrollen trombocitopenia (recuento plaquetario < 100×10^9/l).

Leucocitosis

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

Arteritis

Se ha notificado arteritis de vasos de mediano y gran calibre, incluida aortitis, tras la administración de G-CSF en pacientes sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda, cefalea y dolor de cuello. Los resultados analíticos incluyeron marcadores inflamatorios aumentados (p.ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la arteritis se diagnosticó mediante TC y en general remitió tras la retirada de G-CSF. Ver también la sección 4.8.

<u>Advertencias y precauciones especiales asociadas con comorbilidades</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Precauciones especiales en rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes

Se ha notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, con la utilización de Neupogen en pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes. Los médicos deben tener precaución al prescribir Neupogen en pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes.

Osteoporosis

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten una enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen durante más de 6 meses.

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

No se debe utilizar Neupogen para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los régimenes de dosificación establecidos.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

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

Efectos de la quimioterapia en eritrocitos y trombocitos

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

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

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

En el estudio observacional poscomercialización, se han asociado el síndrome mielodisplásico (SMD) y de leucemia mieloide aguda (LMA) con el uso de pegfilgrastim, otra terapia con G-CSF, en combinación con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón. No se ha observado una asociación similar entre filgrastim y SMD/LMA. Sin embargo se debe monitorizar a los pacientes con cáncer de mama y pacientes con cáncer de pulmón para detectar la aparición de signos y síntomas de SMD/LMA.

Otras precauciones especiales

Aún no se conoce el efecto de Neupogen en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea).

Se han notificado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo la enfermedad venoclusiva y alteraciones del volumen de los fluidos corporales, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido notificados casos de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea (ver secciones 4.8 y 5.1).

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

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

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

Exposición previa a agentes citotóxicos

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

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

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células $CD34^+$ varían en función de la precisión de la metodología

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

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

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

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

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

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

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

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

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

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

Precauciones especiales para los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con Neupogen

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

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

Neupogen no se debe administrar en pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o que presenten evidencia de evolución leucémica.

Hemograma

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

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

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

Otras precauciones especiales

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

Un pequeño número de pacientes presentaron hematuria, de forma frecuente, y proteinuria. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para monitorizar estos acontecimientos.

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

<u>Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH</u>

Hemograma

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

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

Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión

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

<u>En todos los pacientes</u>

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben ser tratados con este medicamento a no ser que sea estrictamente necesario.

Los bebés y los niños (menores de 2 años de edad) podrían no estar diagnosticados de intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). Los medicamentos (que contienen sorbitol/fructosa) que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados en esta población a menos que exista una necesidad clínica absoluta y no exista ninguna otra alternativa disponible.

Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de IHF.

Neupogen contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial de 0,3 mg/ml, esto es, esencialmente "exento de sodio".

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos sujetos a múltiplos elevados de las dosis de exposición clínica y en la presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). En la literatura hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada**.**

No se recomienda utilizar Neupogen durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Neupogen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se pueden dar mareos tras la administración de Neupogen (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que se pueden dar durante el tratamiento con Neupogen 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, dolor de cuello) 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en la siguiente tabla 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)**
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia[e]	Esplenomegalia[a] Descenso de la hemoglobina[e]	Leucocitosis[a]	Ruptura esplénica[a] Crisis de células falciformes Hematopoyesis extramedular
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad Hipersensibilidad al medicamento[a] Enfermedad del injerto contra el huésped[b]	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito[e] Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia Ácido úrico elevado en sangre	Glucosa disminuida en sangre Pseudogota[a] (condrocalcinosis por pirofosfato) Alteración del volumen de los fluidos
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[a]	Mareos Hipoestesia Parestesia		
Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión	Enfermedad venoclusiva[d]	Síndrome de fuga capilar[a] Aortitis Arteritis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos[a] Dolor orofaríngeo[a,e] Epistaxis	Síndrome de distrés respiratorio agudo[a] Fallo respiratorio[a] Edema pulmonar[a] Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial[a] Infiltración	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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)**
			pulmonar[a] Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[a,e] Vómitos[a,e] Náuseas[a]	Dolor bucal Estreñimiento[e]		
Trastornos hepatobiliares		Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada Gamma glutamiltransferasa elevada	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia[a]	Erupción cutánea[a] Eritema	Erupción maculo-papular	Vasculitis cutánea[a] Síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila aguda febril)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético[c]	Espasmos musculares	Osteoporosis	Densidad ósea disminuida Exacerbación de la artritis reumatoide
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefritis Anormalidad de 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]		

[a] Ver sección c (Descripción de las reacciones adversas seleccionadas)

[b] Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver sección c)

[c] Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello

[d] Se han observado en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de las PBPC en la experiencia poscomercialización

[e] Acontecimientos adversos con una incidencia superior en pacientes que reciben Neupogen en comparación con placebo y asociados con las secuelas de las enfermedades subyacentes o quimioterapia citotóxica

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hipersensibidad

En ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad, 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. Neupogen se debe suspender permanentemente en pacientes que experimenten reacciones alérgicas graves.

Acontecimientos adversos pulmonares

En ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares 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 sección 4.4)

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 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

Se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Neupogen. 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 × 10^9/l) en el 41% de los donantes sanos y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 × 10^9/l) tras la administración de filgrastim y se observó leucocitaféresis en el 35% de los donantes (ver sección 4.4).

Síndrome de Sweet

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

Pseudogota (condrocalcinosis por pirofosfato)

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

EICH

Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver secciones 4.4 y 5.1).

d. Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen 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.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen 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 Neupogen en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neupogen.

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 Neupogen.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversa a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citocinas, código ATC: L03AA02

El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Neupogen contiene r-metHuG-CSF (filgrastim) que aumenta

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas y mínimamente el de monocitos. Filgrastim también puede inducir un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con relación a los valores iniciales en algunos pacientes con neutropenia crónica grave; alguno de estos pacientes muestran eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento de los neutrófilos depende de la dosis, cuando se aplica la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta al filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de la función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1-2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización, pero no la incidencia de fiebre o infecciones documentadas, después del tratamiento de inducción con quimioterapia en la leucemia mieloide aguda o tras una terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea. No se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea.

La administración de filgrastim, bien solo o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica. Estas células progenitoras de sangre periférica autóloga (PBPC) 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, reduciendo el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

[a]El análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este periodo; algunos estudios utilizaron GM-CSF

[b]El análisis incluye pacientes que recibían trasplante de médula ósea durante este periodo

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

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

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 ml/kg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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 a Neupogen, 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 (≥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 FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato de sodio*
Sorbitol (E420)
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables
*El acetato de sodio se forma durante la valoración del ácido acético glacial con hidróxido de sodio

6.2. Incompatibilidades

Neupogen no debe diluirse en soluciones salinas.

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

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

6.3. Periodo de validez

30 meses.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2ºC y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2ºC y 8°C, a no ser que la dilución se haya realizado bajo condiciones de asepsia validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2ºC y 8°C.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

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

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 1 ó 5 viales de 1 ml de Neupogen solución inyectable.

Los viales son de vidrio tipo I con tapones de goma.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

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

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

Neupogen no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, los viales de Neupogen son para un solo uso.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.102

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

Fecha de la primera autorización: 26 septiembre 1991
Fecha de la última renovación: 12 abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios