FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GRANOCYTE 13 millones de UI/mL polvo y disolvente para solución inyectable/perfusión
GRANOCYTE 13 millones de UI/mL polvo y disolvente para solución inyectable/perfusión en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lenograstim* (rHuG-CSF) 13,4 millones de Unidades Internacionales (equivalentes a 105 microgramos) por mL tras la reconstitución.

*Producido por tecnología de DNA recombinante en células Ovario de Hamster chino(CHO).

Excipientes con efecto conocido: fenilalanina

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable/perfusión.

- Polvo blanco
- Disolvente: solución transparente, incolora

4. DATOS CLÍNICOS

--

4.1. Indicaciones terapéuticas

Granocyte® está indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad para:

- La reducción de la duración de la neutropenia en pacientes (con neoplasia maligna no mieloide) sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea en pacientes con elevado riesgo de neutropenia grave prolongada.

- La reducción de la duración de la neutropenia grave y complicaciones asociadas en pacientes sometidos a un tratamiento quimioterápico citotóxico que se asocia con incidencia elevada de neutropenia febril.

- Movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBPCs) tanto en pacientes como en donantes sanos.

4.2. Posología y forma de administración

Modo de administración
GRANOCYTE puede administrarse por vía subcutánea o en perfusión intravenosa. Las manipulaciones especiales del medicamento o las instrucciones para su preparación se muestran en la sección 6.6.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Posología

El tratamiento sólo debe aplicarse en colaboración con un oncólogo/hematólogo con experiencia

- La dosis recomendada de GRANOCYTE es de 19,2 MUI (150 µg) por m^2 y por día, equivalente terapéuticamente a 0,64 MUI (5 µg) por kg de peso corporal y por día para:

  - trasplante de médula ósea o células progenitoras de sangre periférica
  - tratamiento quimioterápico establecido
  - movilización de PBPC después de quimioterapia

GRANOCYTE 13 millones UI/mL puede usarse en pacientes con superficie corporal de hasta 0,7 m^2.

Para la movilización de PBPC con GRANOCYTE solo, la dosis recomendada es de 1,28 MUI (10 µg) por kg por día.

Adultos

- En el trasplante de médula ósea o células progenitoras periféricas

GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 19,2 MUI (150 µg) por m^2/día, en perfusión intravenosa de 30 minutos diluida en solución salina isotónica o por vía subcutánea. La primera dosis no debe administrarse dentro de las 24 horas después de la perfusión de médula ósea. La administración debe proseguirse hasta que el nadir esperado haya pasado y hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a un nivel estable, compatible con la retirada del tratamiento. Si es necesario, se prolongará el tratamiento hasta un máximo de 28 días consecutivos.

Se puede prever que el día 14 después del trasplante de médula ósea, el 50 % de los pacientes habrán alcanzado la recuperación de los neutrófilos.

- En los tratamientos establecidos con quimioterapia citotóxica

GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 19,2 MUI (150 µg) por m^2/día, por vía subcutánea. La primera dosis no debe administrarse dentro de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica (ver secciones 4.4 y 4.5). La administración diaria de GRANOCYTE debe proseguirse hasta que el nadir esperado haya pasado y hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a un nivel estable, compatible con la retirada del tratamiento. Si es necesario, se prolongará el tratamiento hasta un máximo de 28 días consecutivos.

Aunque se observe un aumento transitorio de neutrófilos en los 2 primeros días del tratamiento con GRANOCYTE, éste debe continuarse, ya que el nadir subsiguiente aparece habitualmente de forma más precoz y la recuperación es más rápida si el tratamiento continúa.

- En movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBPCs)

Después de la quimioterapia, GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 19,2 MUI (150 µg) por m^2 y por día, por vía subcutánea, comenzando dentro del intervalo de 1 a 5 días después de la finalización del tratamiento quimioterápico, de acuerdo al régimen quimioterápico administrado para la movilización.

Debe mantenerse el tratamiento con Granocyte hasta la última leucaféresis.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Después de la valoración de células $CD34^+$ en sangre con un método validado o cuando el recuento de leucocitos posterior al nadir aumente debe realizarse una leucaféresis. En pacientes que no han recibido una quimioterapia muy extensa, una leucaféresis suele ser suficiente para obtener un nivel mínimo aceptable ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$ células por kg).

En la movilización de PBPC con GRANOCYTE solo, GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 1,28 MUI (10 µg) por kg y por día, por vía subcutánea durante 4 a 6 días. La leucaféresis debe realizarse entre los días 5 y 7.

En pacientes que no han recibido una quimioterapia muy extensa, una leucaféresis suele ser suficiente para obtener un nivel mínimo aceptable ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$ células por kg)

En donantes sanos, una dosis diaria de 10 µg/kg administrada por vía subcutánea durante 5-6 días, permite una recogida de células CD34+ $\geq$ 3 x 10^6/kg peso corporal con una única leucaféresis en el 83% de los individuos y con dos leucaféresis en el 97%.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos realizados con GRANOCYTE han incluido un número pequeño de pacientes de más de 70 años pero no se han llevado a cabo estudios concretos en este tipo de población y, por tanto no se pueden hacer recomendaciones específicas de dosificación en estos pacientes.

Población Pediátrica

La dosis en niños mayores de 2 años y adolescentes es la misma que en adultos cuando se utiliza para reducir la duración de la neutropenia después de la terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea o después de tratamiento quimioterápico citotóxico.

Los datos disponibles sobre la movilización de las células progenitoras de sangre periférica en edad adulta son muy limitados.

La seguridad y eficacia de Granocyte en niños menores de 2 años no ha sido establecida.

Granocyte 13 MUI/mL puede ser la dosis mas apropiada para la administración en niños con una superficie corporal de hasta $0.7 m^2$.

4.3. Contraindicaciones

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

GRANOCYTE no debe ser utilizado con el fin de aumentar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de las dosis y esquemas posológicos establecidos, ya que el producto puede reducir la mielotoxicidad pero no la toxicidad global de los medicamentos citotóxicos.

No debe ser administrado simultáneamente con quimioterapia citotóxica.

No debe administrarse a pacientes:

- con afección maligna mieloide distinta a leucemia mieloide aguda *de novo*
- con leucemia mieloide aguda *de novo y una edad por debajo de 55 años y/o*
- con leucemia mieloide aguda *de novo* con buena citogenética, es decir t (8;21),t(15;17) e inv (16)

MEDICAMENTO ANULADO

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Crecimiento celular maligno

Los factores de estimulación de las colonias de granulocitos pueden activar el crecimiento de las células mieloides in vitro y se ha podido observar efectos semejantes en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de GRANOCYTE en pacientes con mielodisplasia o leucemia mieloide aguda secundaria o leucemia mielógena crónica no ha sido determinada. En consecuencia, no debe ser utilizado en estas indicaciones. Debe tenerse especial cuidado en diferenciar el diagnóstico de transformación blástica durante una leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

Los ensayos clínicos no han establecido si GRANOCYTE influye sobre la progresión de los síndromes mielodisplásicos hacia una leucemia mieloide aguda. Se requiere prudencia en caso de utilización de en cualquier estado mieloide pre-maligno. Puesto que algunos tumores sin característica específica pueden expresar excepcionalmente un receptor G-CSF, se impone precaución si se observa un crecimiento tumoral inesperado y observado durante el tratamiento con el rHuG-CSF.

En niños con ALL(Leucemia linfocítica aguda):
Se ha informado de un aumento en el riesgo de leucemia mieloide secundaria o síndrome mielodisplásico asociado con CSFs en niños con ALL. Se ha establecido un riesgo comparable en la revisión sistemática de 25 ensayos controlados aleatoriamente en 12.804 pacientes adultos con tumores sólidos o linfomas. Un riesgo, no obstante, sin impacto negativo a largo plazo en los adultos investigados. Por lo tanto, Granocyte 34 millones de UI/mL debería ser utilizado en niños, en particular con pronóstico favorable a largo plazo y solo después de la cuidadosa evaluación de la relación beneficios a corto plazo frente a los riesgos a largo plazo.

Leucocitosis
No se ha observado cifra de leucocitos superior a 50 x 10^9 /l en ninguno de los 174 pacientes de ensayos clínicos tratados con 5 µg/kg/día (0,64 MUI/kg/día), después de un trasplante de médula ósea**.** Menos de un 5 % de los pacientes que habían recibido un tratamiento con quimioterapia y tratados posteriormente con GRANOCYTE a la dosis de 5 µg/kg/día (0,64 MUI/kg/día), presentaron una cifra de glóbulos blancos superior o igual a 70 x 10^9/l. No se observó ningún acontecimiento adverso atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dados los riesgos potenciales ligados a una leucocitosis grave, debe realizarse un recuento de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento con GRANOCYTE.

Si el número de leucocitos es superior a 50 x 10^9/l, después del nadir esperado, el tratamiento con GRANOCYTE debe ser suspendido inmediatamente.

Durante la movilización de PBPC, debe suspenderse la administración de GRANOCYTE si la cifra de leucocitos es >70 x 10^9 /l.

Reacción adversa pulmonar
Después de la administración de G-CSFs se han notificado efectos adversos pulmonares raros (> 0,01 y < 0,1%), en concreto neumonía intersticial.

Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía podrían presentar un mayor riesgo.

MEDICAMENTO ANULADO

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

La aparición de síntomas o signos de afectación pulmonar, como tos, fiebre y disnea, asociados a signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de las funciones pulmonares, pueden ser signos previos a un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

La administración de GRANOCYTE se debe suspender y aplicar el tratamiento adecuado.

En la experiencia post-comercialización se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltrados pulmonares, disnea e hipoxia) en donantes y pacientes. En caso de sospecha o confirmación de acontecimientos adversos pulmonares, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Granocyte y la atención médica adecuada.

Acontecimientos tromboembólicos venosos y arteriales
Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (como el infarto de miocardio y acontecimiento cerebrovascular) en donantes tratados con lenograstim. Se recomienda una estrecha vigilancia en los donantes y en los pacientes con factores de riesgo de trombosis conocidos (véase la sección 4.8).

En trasplante de médula ósea o células progenitoras periféricas

Debe prestarse una atención especial a la recuperación de plaquetas ya que en estudio controlado doble ciego con placebo el recuento medio de plaquetas fue menor en los pacientes tratados con GRANOCYTE comparado con los tratados con placebo.

El efecto de GRANOCYTE sobre la incidencia y gravedad de la enfermedad aguda y crónica del injerto contra el huésped no ha sido determinado con precisión.

En Quimioterapia citotóxica establecida

El uso de GRANOCYTE no se recomienda desde 24 horas antes, y hasta 24 horas después de que finalice la quimioterapia (ver sección 4.5).

No se ha establecido la seguridad del uso de GRANOCYTE asociado a agentes antineoplásicos caracterizados por una mielotoxicidad predominante o acumulativa frente a la línea de las plaquetas (nitrosourea, mitomicina).

La administración de GRANOCYTE podría provocar el aumento de toxicidad de estos agentes, particularmente sobre las plaquetas.

Riesgos asociados a la intensificación de las dosis de quimioterapia

La seguridad y la eficacia de GRANOCYTE no se han establecido en los casos de quimioterapia intensificada. No debe ser utilizado para disminuir, más allá de los límites establecidos, los intervalos entre los ciclos de quimioterapia y/o para aumentar las dosis. En un estudio de fase II de intensificación de la quimioterapia con GRANOCYTE los factores limitantes fueron efectos tóxicos no mieloides.

Precauciones especiales en movilización de células progenitoras de sangre periférica

Elección del método de movilización

MEDICAMENTO ANULADO

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

Los ensayos clínicos realizados en la misma población de pacientes ha mostrado que en movilización de PBPCs, la valoración (realizada en el mismo laboratorio) es mayor cuando se utiliza GRANOCYTE después de quimioterapia que cuando se utiliza solo. No obstante, la elección entre los dos métodos de movilización debe ser considerada en relación a los objetivos globales del tratamiento en un paciente individual.

Tratamiento previo con radioterapia y/o con agentes citotóxicos
Los pacientes que han recibido previamente un tratamiento extenso mielosupresor y/o radioterapia, pueden no mostrar suficiente movilización de PBPCs para alcanzar un nivel mínimo aceptable ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$ células por kg) y por tanto adecuada recuperación hematológica.

Desde el principio debe ser establecido un programa de trasplante de PBPCs en el tratamiento del paciente, y debe prestarse especial atención al número de PBPC movilizadas antes de la administración de quimioterapia a altas dosis. Si los niveles obtenidos son bajos, el programa de trasplante de PBPCs debe ser sustituido por otras formas de tratamiento.

Valoración de niveles de células progenitoras

Debe prestarse atención especial al método de cuantificación de niveles de células progenitoras, debido a que los resultados de análisis de flujo citométrico de células $CD34^+$ varían de unos laboratorios a otros.

El nivel mínimo de células $CD34^+$ no está bien definido. La recomendación de un nivel mínimo de $\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$ células por kg está basada en experiencias publicadas para alcanzar una adecuada recuperación hematológica. Niveles mayores de $\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$ células por kg, se asocian con una recuperación más rápida, incluyendo plaquetas, mientras que niveles menores producen una recuperación más lenta.

En donantes sanos
La movilización de PBPCs, que es un proceso sin beneficio directo para las personas sanas, debe ser considerado únicamente a través de un marco regulatorio claro, de acuerdo con las normativas locales para la donación de médula ósea, cuando sean aplicables.

La eficacia y seguridad de GRANOCYTE no ha sido evaluada en donantes mayores de 60 años, por tanto el procedimiento no es recomendable. Los donantes menores no deben ser considerados, debido a ciertas normativas locales y a la falta de estudios.

El procedimiento de movilización de PBPCs debe ser considerado para donantes que se ajustan a los criterios habituales de elección tanto clínicos como analíticos que existen para la donación de médula ósea, especialmente los valores hematológicos normales.

Se observó una marcada leucocitosis (RGB $\geq 50 \times 10^9$/l) en el 24% de los individuos estudiados.

Se ha detectado trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^9$/l) relacionada con aféresis en el 42% de los individuos estudiados y los valores $< 50 \times 10^9$/l fueron registrados de forma ocasional después de las leucaféresis sin efectos adversos clínicos relacionados; todos se recuperaron. En consecuencia, la leucaféresis no debe realizarse en donantes en tratamiento con anticoagulantes o con hemostasis defectuosa conocida. Si se necesita más de una leucaféresis, debe prestarse especial atención sobre los donantes con plaquetas $< 100 \times 10^9$/l previo a la aféresis; en general, la aféresis no debe llevarse a cabo si las plaquetas son $< 75 \times 10^9$/l.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Debe evitarse la inserción de un catéter venoso central siempre que sea posible, teniendo en consideración los accesos venosos en la selección de donantes.

Se ha observado modificaciones citogenéticas transitorias en donantes normales después de la utilización de G-CSF. Se desconoce el grado de significación de estos cambios.

Se está realizando el seguimiento de seguridad a largo plazo de donantes.
No obstante, no se puede excluir un riesgo de promoción de un clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve a cabo un registro y seguimiento sistemático de donantes de células progenitoras durante al menos 10 años para asegurar la monitorización de la seguridad a largo plazo.

En receptores de células primarias alogénicas movilizadas con GRANOCYTE

El injerto de células primarias alogénicas puede estar asociado a un aumento del riesgo de Enfermedad del Injerto contra el Huésped (GVH) y los datos a largo plazo del funcionamiento de los injertos son escasos.

Otras precauciones especiales

La seguridad y la eficacia de GRANOCYTE no se han establecido en los pacientes que presentan una alteración grave de las funciones hepática o renal.

En los pacientes que presentan una disminución sustancial de las células progenitoras mieloides (por ejemplo, debido a un tratamiento radioterápico o quimioterápico intensivo anterior), la respuesta neutrófila está a veces disminuida, y la seguridad de GRANOCYTE no está establecida.

Se ha notificado casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos muy raros de rotura esplénica tanto en donantes sanos como en pacientes, tras la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSFs) incluyendo lenograstim (ver sección 4.8). Por tanto, debe realizarse un seguimiento estrecho del tamaño del bazo (por ejemplo exploración clínica, ecografía). Si se observa un agrandamiento del bazo durante el tratamiento con lenograstim, se deberán tomar las medidas terapéuticas apropiadas, incluyendo la interrupción de la administración del producto. Debe considerarse un diagnóstico de rotura esplénica cuando haya dolor en la parte superior del abdomen o en el hombro.
El Síndrome de Fuga Capilar ha sido notificado después de la administración de G -CSF, y se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia , edema y hemoconcentración . Lenograstim debe suspenderse si los pacientes desarrollan síntomas de síndrome de fuga capilar, y aplicarles un tratamiento sintomático adecuado, el cual puede llegar a requerir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

La crisis de células falciformes puede ser potencialmente asociada con el uso de lenograstim en pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución cuando prescriban Granocyte en pacientes con rasgo de células falciformes o enfermedad de células falciformes
Se han notificado casos de glomerulonefritis en pacientes y donantes que recibieron lenograstim. Generalmente los acontecimientos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la retirada de G-CSF. Se recomienda la monitorización a través de análisis de orina.

GRANOCYTE contiene fenilalanina, que podría ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Se ha notificado aortitis después de la administración de G-CSF en donantes sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda e incremento de los 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 la retirada del G-CSF. Ver también sección 4.8.

Trazabilidad:
A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dada la sensibilidad a la quimioterapia de las células mieloides en división rápida, no se recomienda la utilización de GRANOCYTE en el período que va desde 24 horas antes hasta 24 horas después de terminar la quimioterapia (ver sección 4.4).
Las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyético y con las citoquinas, todavía no han sido estudiadas en ensayos clínicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados para el uso de lenograstim en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos.

GRANOCYTE no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si lenograstim se excreta a través de la leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de lenograstim a través de la leche. Durante el tratamiento con GRANOCYTE debe interrumpirse la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

El perfil de seguridad en niños, adolescentes y adultos es comparable

En caso de trasplante de médula o células progenitoras periféricas

En los ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, el recuento plaquetario medio en los pacientes tratados con GRANOCYTE resultó inferior al del grupo tratado con placebo. Sin embargo, esto no dio lugar a un aumento de la frecuencia de acontecimientos adversos de tipo hemorrágico, y la mediana del número de días que transcurrieron entre el trasplante y la última administración de plaquetas resultó similar en los dos grupos (ver sección 4.4).

MEDICAMENTO ANULADO

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

En caso de trasplante de médula o células progenitoras periféricas y en caso de neutropenia inducida por quimioterapia

En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia (15%) han sido los mismos para los pacientes tratados con GRANOCYTE que para placebo. Estos acontecimientos adversos fueron lo que generalmente se encontraron con regímenes de acondicionamiento y los que se observaron en los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. Los efectos indeseables más frecuentemente notificados han sido: trastornos infecciosos/inflamatorios de la cavidad bucal, sepsis e infección, fiebre, diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas, erupción cutánea, alopecia y cefalea.

En movilización de células progenitoras de sangre periférica en donantes sanos:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron transitorias y de leves a moderadas: dolor, dolor óseo, dolor de espalda, astenia, fiebre, cefalea y náuseas, aumento de los niveles de ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina en sangre y LDH.
En los sujetos del estudio se observó trombocitopenia relacionada a la aféresis y leucocitosis en un 42% y 24% respectivamente. Se han notificado casos de esplenomegalia frecuentes pero generalmente asintomáticos y casos muy raros de ruptura esplénica.
Se han notificado muy raramente reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis después de la primera administración subcutánea de lenograstim

Reacción adversa potencialmente mortal recogida tras la comercialización del producto
Síndrome de fuga capilar, el cual puede ser potencialmente mortal si se retrasa su tratamiento, ha sido notificado como "poco frecuente (≥ 1/1000 a <1/100)" en la fase de comercialización después de la administración de factores de colonias de granulocitos estimulante, sobre todo en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia (ver sección 4.4)

Frecuencia de reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y de los datos de vigilancia post-comercialización. Muy frecuentes (≥ 10%); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a ≤ 1/100); raras (≥ 1/10.000 a ≤ 1/1.000); muy raras (≤ 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema MedRA Órgano Clase	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**No conocida**
Exploraciones complementarias	LDH elevada					Aumento de la proteína C reactiva
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucocitosis Trombocitopenia	Agrandamiento del tamaño del bazo			Rotura esplénica (5)	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Astenia					
Trastorno del sistema vascular			Síndrome de fuga capilar	Aortitis		Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Hemoptisis (8)	Edema pulmonar Neumonía intersticial (3) Infiltrados pulmonares Fibrosis		

MEDICAMENTO ANULADO

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

				pulmonar Hemorragia pulmonar (8)		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Vasculitis cutánea Síndrome de Sweet (4) Eritema nodoso Pioderma gangrenosa Síndrome de Lyell	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético (7)	Dolor (1)				
Trastornos generales y en el lugar de administración		Reacción en el lugar de inyección				
Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción alérgica Shock anafiláctico	
Trastornos hepatobiliares	ASAT/ALAT elevadas (2) Fosfatasa alcalina elevada					

1/ El riesgo de ocurrencia de dolor aumenta en pacientes con valores de Leucocitos altos, especialmente cuando son superiores a 50 x 10^9/L.
2/ Se observó un aumento transitorio de ASAT y/o ALAT. En la mayor parte de los casos, las anomalías en la función hepática mejoraron después de interrumpir el tratamiento con lenograstim.
3/ En algunos de los casos respiratorios notificados se ha desencadenado un fallo respiratorio o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el cual podría llegar a ser mortal.
4/ Se ha descrito casos de Síndrome de Sweet, eritema nodoso y pioderma gangrenosa principalmente en pacientes con afecciones hematológicas malignas, que se sabe están asociadas a dermatosis neutrofílicas, aunque también en neutropenia asociada no maligna.

5/ Se ha notificado roturas esplénicas tanto en donantes sanos como en pacientes que recibieron G-CSFs (ver sección 4.4).
6/ Ha habido notificaciones post-comercialización sobre el potencialmente mortal síndrome de fuga capilar
7/ incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia y dolor en las extremidades
8/ Se han notificado reacciones adversas pulmonares como disnea, hipoxia o hemoptisis, incluido muy raramente el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su comercialización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de www.notificaram.es..

4.9. Sobredosis

No se ha establecido los efectos de una sobredosis de GRANOCYTE(ver sección 5.3). La supresión del tratamiento con GRANOCYTE provoca habitualmente una disminución de los neutrófilos circulantes de un 50 %, en los 1 ó 2 días siguientes, con una vuelta a los valores normales entre los días 1 y 7. En un paciente de cada tres tratados con GRANOCYTE a la dosis más alta de 40 µg/kg/día (5,12 MUI/kg/día) se ha observado un recuento leucocitario en torno a 50 x 10^9/l, hacia el 5º día del tratamiento. En el hombre, no se han asociado dosis de hasta 40 µg/kg/día con efectos colaterales tóxicos, excepto dolor músculo-esquelético.

MEDICAMENTO ANULADO

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citoquinas, código ATC: L03AA10.

Lenograstim (rHuG-CSF) pertenece al grupo de citoquinas de las proteínas biológicamente activas que regulan la diferenciación y la proliferación celular.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
rHuG-CSF es un factor que estimula células precursoras de los neutrófilos, como lo demuestra el recuento de CFU-S y CFU-GM, que aumenta en la sangre periférica.

GRANOCYTE induce dentro de las 24 primeras horas tras su administración un aumento pronunciado del número de neutrófilos en la sangre periférica.

Los aumentos del número de neutrófilos son dosis-dependientes, entre límites de 1 a 10 µg/kg/día. A la dosis recomendada administraciones repetidas inducen un aumento de la respuesta neutrófila. Los neutrófilos producidos en respuesta al GRANOCYTE presentan funciones quimiotácticas y fagocitarias normales.

Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyético, los G-CSF's han mostrado propiedades de estimulación de células endoteliales humanas in vitro.

Eficacia clínica y seguridad
El uso de GRANOCYTE en pacientes que han sido sometidos a trasplante de médula ósea o que son tratados con quimioterapia citotóxica, conduce a reducciones significativas en la duración de la neutropenia y complicaciones relacionadas.

El uso de GRANOCYTE, bien solo o después de quimioterapia moviliza PBPCs. Estas PBPCs pueden ser obtenidas y perfundidas después de quimioterapia citotóxica a altas dosis, bien en lugar, o como tratamiento añadido de trasplante de médula ósea.

La perfusión repetida de PBPCs, siguiendo la movilización con GRANOCYTE, conlleva la recuperación hematopoyética y reduce el tiempo del trasplante, obteniéndose un marcado descenso de los días de recuperación de plaquetas, cuando se compara con trasplante autólogo de médula ósea.

El análisis de datos obtenidos de 3 estudios doble ciego con placebo, controlados llevados a cabo en 861 pacientes (n=411 mayores o iguales a 55 años) demostró una relación beneficio/riesgo favorable para el lenograstim administrado en pacientes de más de 55 años de edad tratados con la quimioterapia convencional para leucemia mieliode de novo, con la excepción de leucemia mieloide aguda con buena citogenética, es decir t (8,21),t (15;17) e inv (16).

El beneficio del subgrupo de pacientes de más de 55 años de edad en términos de la aceleración de recuperación de neutrófilos inducida por lenograstim, se incrementa en un porcentaje de pacientes sin episodios infecciosos, reducción en la duración de la infección, reducción en la duración de la hospitalización, reducción de la duración de la antibioterapia IV. En cualquier caso, estos resultados beneficiosos no están asociados con el descenso severo de la incidencia de infecciones que amenazan la vida ni con la reducción de la mortalidad relacionada con infecciones.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Los datos de un estudio doble ciego controlado con placebo llevado a cabo en 446 pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo* demostraron que en un subgrupo de 99 pacientes con citogenética buena, la supervivencia sin acontecimientos fue significativamente menor en el grupo de lenograstim que en el grupo tratado con placebo y hubo tendencia hacia una supervivencia global menor en el grupo de lenograstim comparado con los datos del subgrupo sin buena citogenética.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y Distribución
La farmacocinética de GRANOCYTE es dependiente de la dosis y del tiempo.

En el curso de las administraciones repetidas (por vías IV y SC), las concentraciones séricas máximas (al final de la perfusión IV o después de la inyección SC) son proporcionales a la dosis inyectada. Las administraciones repetidas de GRANOCYTE, por ambas vías de administración, no han mostrado signos de acumulación del producto.

A la dosis recomendada, la biodisponibilidad absoluta de GRANOCYTE es del 30 %. El volumen aparente de distribución (Vd) es aproximadamente 1 L/kg de peso corporal y el tiempo de permanencia medio está en torno a las 7 horas, tras la administración subcutánea.

Eliminación
En el estado de equilibrio estacionario (tras administraciones repetidas) la semivida aparente de eliminación sérica de GRANOCYTE se sitúa en torno a las 3-4 horas, tras la inyección subcutánea, y más corta (entre 1 y 1,5 h), tras la perfusión IV.

El aclaramiento plasmático del rHuG-CSF aumenta en tres veces (de 50 a 150 mL/min) tras administraciones repetidas por vía subcutánea. Menos del 1 % de lenograstim se excreta en orina como producto no modificado y se considera que es metabolizado a péptidos. Tras inyecciones múltiples por vía subcutánea, las concentraciones séricas máximas de lenograstim observadas se sitúan en torno a 100 pg/mL/kg, a la dosis recomendada. Existe una correlación positiva entre la dosis y la concentración sérica de GRANOCYTEy entre la respuesta neutrófila y la cantidad total de lenograstim hallada en el suero.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En animales, los estudios de Toxicidad aguda (hasta 1000 µg/kg/día en ratones) y en los estudios de toxicidad subaguda (hasta 100 µg/kg/día en monos) demostraron que los efectos de la sobredosis se restringieron a un efecto farmacológico reversible y exagerado.

No hay evidencia de que GRANOCYTE sea teratógeno en los estudios en ratas y conejos. Se ha observado un incremento en la incidencia de pérdida de embriones en conejos, pero no se han visto malformaciones.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo
Arginina
Fenilalanina
Metionina
Manitol (E421)

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

Polisorbato 20
Ácido clorhídrico diluido (para el ajuste del pH)

Disolvente
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

30 meses
Tras la reconstitución o dilución, se recomienda su uso inmediato.Sin embargo, durante su uso se ha demostrado la estabilidad del medicamento reconstituido/diluido durante 24 horas a 2 °C - 8 °C (en nevera).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a +30ºC.
No congelar.
Ver la sección 6.3. Para las condiciones de conservación del medicamento una vez reconstituido/diluido.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas:
Vial con 105 microgramos de polvo (vidrio tipo I) con un tapón de caucho (caucho butílico tipo I) + 1 mL de disolvente en ampolla (vidrio tipo I); envase conteniendo 1 ó 5 unidades.

Jeringas precargadas:
Vial con 105 microgramos de polvo (vidrio tipo I) con un tapón de caucho (caucho butílico tipo I) + 1 mL de disolvente en jeringa precargada (vidrio tipo I) con un capuchón + 2 agujas (19G y 26G); envase conteniendo 1 ó 5 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

En el caso de las jeringas y debido al posible riesgo de contaminación microbiana, debe tenerse en cuenta que las jeringas precargadas con disolvente son para un solo uso.

Instrucciones para la preparación
Los viales de GRANOCYTE son solamente para uso en dosis única.

GRANOCYTE debe reconstituirse antes de la administración subcutánea o intravenosa.

Preparación de la solución reconstituida de GRANOCYTE
Ampollas:

MEDICAMENTO ANULADO

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

Utilizando una jeringa graduada con la aguja ajustada, extraer en condiciones asépticas el contenido completo de una ampolla de disolvente para GRANOCYTE. Inyectar el contenido completo de la jeringa en el correspondiente vial de GRANOCYTE.

Jeringas:
Utilizando la aguja 19G provista en el envase, y la jeringa precargada desechable con el disolvente para GRANOCYTE listo para su uso inmediato en condiciones asépticas, añadir el contenido de una jeringa precargada de disolvente para GRANOCYTE al vial de GRANOCYTE.

Agitar suavemente hasta obtener la disolución completa. No debe agitarse vigorosamente.

La solución reconstituida para uso parenteral debe ser transparente y debe estar libre de partículas.

La solución reconstituida debe utilizarse preferiblemente de forma inmediata después de la preparación. Para las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido/diluido, ver sección 6.3.

Preparación para la administración subcutánea
Preparar una solución reconstituida de GRANOCYTE tal y como se describe en el apartado anterior.
Ampollas:
Manteniendo la aguja y la jeringa sujetas al vial, extraer del vial el volumen requerido de la solución reconstituida. Sustituir la aguja utilizada para la reconstitución y ajustar una aguja apropiada para la inyección subcutánea.

Jeringas:
Manteniendo la aguja 19G y la jeringa sujetas al vial, extraer el volumen necesario de la solución reconstituida del vial. Quitar la aguja utilizada para la reconstitución y ajustar a la jeringa la aguja 26G provista en el envase, para la inyección subcutánea.

Administrar inmediatamente por inyección subcutánea (ver sección 4.2 para los requisitos de administración).

Preparación de la solución de perfusión para la administración intravenosa
Cuando GRANOCYTE se utilice para uso intravenoso tiene que ser diluido después de la reconstitución.

Preparar una solución reconstituida de GRANOCYTE tal y como se describe más arriba.

Mantener la aguja y la jeringa sujetas al vial, extraer del vial el volumen requerido de la solución reconstituida.

Diluir la solución reconstituida de GRANOCYTE a la concentración requerida inyectado el volumen necesario en una solución de cloruro de sodio al 0,9 % o en una solución de dextrosa al 5 %.

Administrar vía IV (ver sección 4.2 para los requisitos de administración).

GRANOCYTE es compatible con los dispositivos habitualmente usados para la administración de inyecciones cuando se diluye bien en una solución salina al 0,9% (bolsas de PVC y botellas de vidrio), bien en una solución de dextrosa al 5% (botellas de vidrio).

No se recomienda la dilución de GRANOCYTE 13 millones UI/mL a una concentración final menor de 0,26 millones UI/mL (2 µg/mL). Un vial de GRANOCYTE 13 millones UI/mL reconstituido no debe diluirse en más de 50 mL.

MEDICAMENTO ANULADO

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ITALFARMACO, S.A.
C/ San Rafael, 3
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.672

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

Fecha de la primera autorización: 18/febrero/1997
Fecha de la última revalidación: 20/diciembre/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2022

MEDICAMENTO ANULADO

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