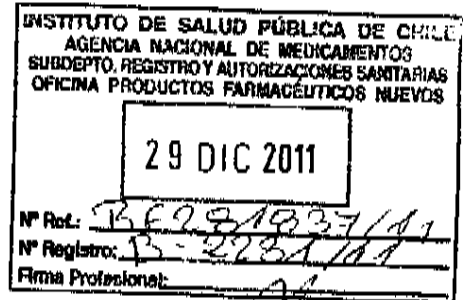


**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**1.- Denominación:**

Nombre TEVAGRASTIM

Principios Activos Filgrastim
(N Metionil G-CSF humano Recombinante)

Forma Farmacéutica Solución inyectable (jeringas prellenadas)

2.- Composición y Presentación:~~TEVAGRASTIM Solución Inyectable 300 µg/0,5 mL. (30 MU/0,5 mL)~~~~Cada Jeringa pre llenada con solución inyectable de 0,5 mL contiene:~~~~Filgrastim : 300 µg~~~~Excipientes : Acido acético glacial, Sorbitol, Polisorbato
80, Hidróxido de sodio c.s.p ajuste pH,
agua para inyectables.~~**TEVAGRASTIM Solución Inyectable 480 µg/0,8 mL. (48 MU/0,8 mL)**

Cada Jeringa pre-llenada con solución inyectable de 0,8 mL contiene:

Filgrastim : 480 µg

Excipientes : Acido acético glacial, Sorbitol, Polisorbato
80, Hidróxido de sodio c.s.p ajuste pH,
agua para inyectables.**3.- Fórmulas:**Fórmula Global Glicoproteína (cadena de 175 aminoácidos
con un grupo terminal N-metionina)

P.M. 18800 Dalton

4.- Categoría

Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Humano (Recombinante)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

5.- Indicaciones:

- Quimioterapia citotóxica Convencional: Reduce la duración de la neutrocitopenia y la incidencia de la neutrocitopenia febril en los pacientes con neoplasias que reciben tratamiento con quimioterapia citotóxica convencional (salvo leucemia mielógena crónica y síndromes mielodisplásicos). ~~Reduce las secuelas clínicas~~ **Reducción de la neutropenia** en los pacientes sometidos a tratamiento mielosupresor seguido de trasplante de médula ósea y **que se considere presenten un riesgo de neutrocitopenia grave prolongada.**
- Movilización de las Células Progenitoras Hematopoyéticas de sangre periférica (PHSP-PBPC): ~~Su uso por sí solo o después de la quimioterapia mielosupresora se indica para la movilización de PHSP en donantes canes.~~
- Neutrocitopenia congénita-Crónica-Grave, cíclica o idiopática: pacientes que presenten un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor o igual a $0,5 \times 10^9/L$ e y antecedentes de infecciones graves o recidivantes, **está indicada la administración prolongada de Tevagrastim para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.**
- Infección por VIH: Tratamiento de la neutrocitopenia persistente (menor o igual a $1 \times 10^9/L$ de RAN) en pacientes con infección avanzada por el VIH, **para reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando no sea adecuado el empleo de otras opciones para tratar la neutropenia.**
- ~~Pacientes con Leucemia mielógena aguda : reduce la duración de la neutrocitopenia y sus secuelas clínicas en pacientes sometidos a quimioterapia de inducción o consolidación.~~

6.- Posología:

El tratamiento con filgrastim solo deberá administrarse en colaboración con un centro especializado en oncología con experiencia en tratamientos con factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) y hematología y que disponga de aparatos de diagnóstico necesarios. Los procedimientos de movilización y aféresis deben de llevarse a cabo en colaboración con un centro de oncología-hematología que posea una aceptable experiencia en este campo y donde pueda realizarse la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas de forma adecuada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

~~**Administración:** Filgrastim se administra por infusión intravenosa o bien por inyección o infusión subcutánea; la inyección subcutánea es susceptible de autoadministrarse, y se usa sin diluir. La infusión IV se aplica generalmente en periodos de 15 a 60 minutos; sin embargo, hay casos en que es aconsejable un lapso de hasta 24 horas. La administración en forma de infusión subcutánea, debe tomar 24 horas y usando como vehículo, solución de glucosa 5% para un volumen final de 10-50 mL.~~

~~La infusión IV se diluye en glucosa 5% a una concentración no inferior a 5 mcg/mL. La inyección de Filgrastim no debe ser agitada y puede permanecer hasta 24 horas a temperatura ambiente. Ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones~~

Dosis:

~~**Neutrocitopenia Inducida por Quimioterapia Convencional:** la dosis inicial recomendada de filgrastim es 5 mcg/kg/día (0,5 MU/Kg/día), administrada como una inyección en bolo subcutánea única: por infusión I.V. corta (15-30 minutos) o por infusión subcutánea o I.V. continua. Un recuento sanguíneo completo incluidas las plaquetas debe ser obtenido antes de comenzar el tratamiento y monitoreado 2 veces a la semana durante la terapia. Esta dosis debe ser administrada diariamente, durante 2 semanas o hasta que el recuento absoluto de neutrófilos alcance 10.000 cel/mm³, luego de producido el mínimo inducido por la quimioterapia. La duración del tratamiento con filgrastim necesario para atenuar la neutropenia inducida por la quimioterapia es dependiente del potencial mielosupresivo del régimen quimioterapéutico utilizado. Las dosis de filgrastim pueden ser aumentadas en incrementos de 5 mcg/kg/día con cada ciclo de quimioterapia, de acuerdo a la duración y severidad del mínimo de recuento absoluto de neutrófilos inducidos por el agente quimioterápico. Filgrastim no debe ser administrado en el período comprendido por 24 horas antes y después de la administración de la quimioterapia citotóxica. La terapia con filgrastim debe ser descontinuada si el recuento absoluto de neutrófilos sobrepasa los 10.000 cel/mm³, luego del mínimo inducido por la quimioterapia.~~

~~**La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MUI (5 µg)/kg/día. La primera dosis de filgrastim deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes desde la finalización de la quimioterapia citotóxica.**~~

~~**Filgrastim se administra en inyección subcutánea diaria o en perfusión intravenosa diaria diluido en una solución de 50 mg/mL de glucosa (al 5%) y administrado durante un periodo de tiempo de 30 minutos.**~~

~~**La vía subcutánea es de elección en la mayoría de los casos. Existe cierta evidencia que proviene de un estudio de administración a dosis única que indica que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración a dosis múltiples. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual. Durante los ensayos clínicos randomizados se**~~

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

utilizó una dosis subcutánea de 23 MUI (230 µg)/m²/día (4,0- 8,4 µg/kg/día).

La dosis diaria de filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta que el recuento de neutrófilos retorne a su rango normal. Después de quimioterapia tradicional 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 pacientes con 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 utilizada.

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 filgrastim. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, para obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con filgrastim antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos.

Neutrocitopenia producida por Terapia Mielosupresora seguida de trasplantes de Médula Ósea: la dosis recomendada luego de trasplantes de médula ósea es de 10 meg/kg/día (1MUI/Kg/día), administrado como infusión I.V. durante un periodo de 4 a 24 horas o como una infusión subcutánea continua durante 24 horas. La primera dosis de filgrastim debe ser administrada al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después del trasplante de médula ósea. Esta dosis inicial se mantiene hasta que el recuento absoluto de neutrófilos, una vez superado el nivel mínimo, sobrepase los 1.000 cel/mm³, y se mantenga durante 3 días consecutivos. En este momento, la dosis se disminuye a 5 mcg/kg/día. Si el recuento absoluto de neutrófilos permanece por sobre los 1.000 cel/mm³, por otros 3 días consecutivos con esta dosis, el tratamiento puede ser discontinuado. Si al discontinuar el uso de filgrastim se produce una disminución del recuento absoluto de neutrófilos por debajo de los 1.000 cel/mm³, el tratamiento debe ser reiniciado con una dosis de 5 meg/kg/día. Si el recuento absoluto de neutrófilos disminuye a menos de 1.000 cel/mm³, en cualquier momento cuando se está usando la dosis de 5 mcg/kg/día, ésta debe aumentarse a 10 meg/kg/día y repetir el esquema señalado inicialmente.

La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MUI (10µg)/kg/día, que se administra en una perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas de duración o bien 1,0 MUI (10µg)/kg/día en perfusión subcutánea continua de 24 horas al día. Filgrastim debe diluirse en 20 mL de una solución de 50 mg/ mL de glucosa (al 5%).

La primera dosis de filgrastim no debe administrarse en las primeras 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, pero sí que deberá ser administrada durante las primeras 24 horas de la perfusión de la médula ósea.

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

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
>1,0 x 10⁹/L durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MUI (5µg) /kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10⁹/L durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a <1,0 x 10⁹/L durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	

~~Mobilización de células progenitoras hematopoióticas para reinfusión. Cuando el filgrastim se utiliza para movilizar células progenitoras hemopeióticas para recolección por leucoferesis, la dosis recomendada es de 10 mcg/kg/día (1MU/Kg/día), administrada por inyección subcutánea o infusión subcutánea continua, 1 vez al día. Se recomienda que el medicamento se administre al menos durante los 4 días anteriores a la primera leucoferesis para recolectar células periféricas progenitoras de sangre (PBPC) y continuada su administración hasta que se realice la última leucoferesis. La duración óptima de administración de filgrastim y el esquema óptimo para la recolección de PBPC no han sido establecidas; sin embargo, en estudios clínicos se ha encontrado que la administración de filgrastim durante 6 a 7 días con leucoferesis realizadas en los días 5, 6 y 7 ha resultado segura y efectiva. Se debe monitorear el recuento de neutrófilos después del cuarto día de terapia y se debe considerar una modificación de la dosis si el recuento aumenta por sobre las 100.000 cel/mm³.~~

Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de autotransplante de células progenitoras de sangre periférica.

La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra en monoterapia para la movilización de PBPC, es de 1,0 MUI (10 µg)/kg/día que se administra en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, como inyección subcutánea única diaria durante un periodo de 5 a 7 días consecutivos. Para administrarse en perfusión, filgrastim debe diluirse en 20 mL de solución de 50 mg/mL de glucosa (al 5%).

Tiempo de leucaféresis: suele ser suficiente la realización de 1 o 2 leucaféresis en los días 5 y 6 de tratamiento. En otras circunstancias, puede ser necesaria la realización de leucaféresis adicionales. La administración de filgrastim debe

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

mantenerse hasta la realización de la última leucaféresis.

La dosis recomendada de filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MUI (5µg)/kg/día, que se administra diariamente, en inyección subcutánea, 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 leucaféresis 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, suele ser suficiente la realización de una única leucaféresis. En otras circunstancias, se recomienda la realización de leucaféresis adicionales.

Para la movilización de PBPC en donantes sanos previa al trasplante de células progenitoras de sangre periférica alogénico.

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, filgrastim debe administrarse por vía subcutánea a dosis de 1,0 MUI (10 µg)/kg/día durante 4 o 5 días consecutivos. Las leucaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

~~Neutropenia congénita (Crónica): se recomienda una dosis inicial de 6 mcg/kg (0,6 MU/Kg) 2 veces al día, administrada por inyección subcutánea. O dosis única de 1,2 mcg/Kg/ día. La dosis debe ser ajustada de acuerdo al recuento de neutrófilos. En estudios clínicos realizados en adultos y niños con neutropenia congénita se han utilizado dosis comprendidas en el rango de 2 a 60 mcg/kg diariamente, individualizadas de acuerdo al recuento de neutrófilos, y administrada por inyección subcutánea o mediante una infusión I.V. durante 30 minutos.~~

~~Neutropenia Cíclica o Idiopática: se recomienda una dosis inicial de 5 mcg/kg/día (0,5 MU/Kg/día), administrada por inyección subcutánea; la dosis debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta obtenida. En niños y adultos con neutropenia cíclica e idiopática se han utilizado dosis de filgrastim comprendidas en el rango de 0,5 a 11,5 mcg/kg diariamente, individualizadas de acuerdo a la respuesta individual y administradas por inyección subcutánea o por infusión I.V. durante 30 minutos. En pacientes con neutropenia crónica severa es necesaria una terapia de mantención prolongada con filgrastim, ya que el recuento de neutrófilos retorna al nivel previo al tratamiento luego de 1 a 2 semanas de discontinuar el tratamiento. En estos pacientes se recomienda considerar, además del recuento de neutrófilos, la respuesta clínica del paciente para evaluar la eficacia del tratamiento y los eventuales ajustes de dosis. La respuesta al tratamiento se presenta, generalmente, dentro de 1 a 2 semanas. En pacientes con neutropenia crónica severa, el objetivo durante la terapia con filgrastim es alcanzar recuentos absolutos de neutrófilos comprendidos en un rango de 1.500 a 10.000 cel/mm³. Algunos pacientes pueden experimentar beneficios clínicos con recuentos por debajo de estos valores. La dosis de filgrastim en pacientes con neutropenia crónica severa debe ser disminuida si el~~

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

~~recuento absoluto de neutrófilos es persistentemente superior a 10.000 cel/mm^3 .~~

~~Neutropenia en VIH: Dosis inicial de 1mcg/Kg/día (0,1MU/Kg/día), administrada diariamente en inyección subcutánea, con aumento de dosis hasta 4mcg/Kg/día. Hasta un RAN mayor a $2 \times 10^9/L$.~~

Pacientes con Neutropenia Crónica Grave (NCG)**Neutropenia congénita**

La dosis inicial recomendada es de 1,2 MUI (12µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar como dosis única o dividida en varias tomas.

Neutropenia idiopática o cíclica

La dosis inicial recomendada es de 0,5 MUI (5µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar en dosis única o dividida en varias tomas.

Ajuste de la dosis

Filgrastim se debe administrar diariamente en inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel 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 de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$. 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 de 2,4 MUI (24 µg)/kg/día. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 2,4 MUI (24 µg)/kg/día.

Pacientes con Infección por VIH**Para la recuperación de la neutropenia**

La dosis inicial recomendada de filgrastim es 0,1 MUI (1 µg)/kg/día administrado diariamente en inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MUI (4 µg)/kg/día hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel de (RAN $> 2,0 \times 10^9/L$). En los ensayos clínicos, $\geq 90\%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

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

Para mantener el recuento normal de neutrófilos

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando subcutáneamente 30 MUI (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 x 10⁹/L. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MUI (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN > 2,0 x 10⁹/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 x 10⁹/L.

Posología Especial: En pacientes con insuficiencia renal o hepática grave demuestran perfiles farmacocinéticas y farmacodinámicos similares a individuos sanos, por lo que no es necesario ajuste de dosis. No se han realizado estudios en ancianos, por lo que no existen recomendaciones posológicas para este grupo. Las dosis en niños son las mismas que en adultos.

Uso pediátrico en la NCG y Cáncer

El sesenta y cinco por ciento 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 tratados por neutropenia crónica grave. Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim 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.

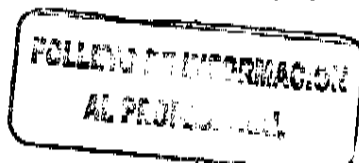
7.- Farmacología:

Mecanismo de acción:

~~El G-CSF endógeno humano es producido por los monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Su secreción estaría regulada por factores intrínsecos, como cantidad de neutrófilos circulantes presentes y factores externos, como infecciones e inflamación con algunos de sus mediadores como endotoxinas, factor necrosante de tumores, que estimulan directamente las células para secretar G-CSF.~~

~~Al igual que el Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) endógeno, Filgrastim parece actuar directamente sobre las células progenitoras de neutrófilos "target" (unidades formadoras de colonias de granulocitos o CFU-G) uniéndose a receptores específicos del G-CSF de alta afinidad sobre la superficie de dichas células. La forma en que esta unión a los receptores da origen a los diversos eventos intracelulares que son necesarios para afectar la proliferación, diferenciación y función de las células, no ha sido aún dilucidado.~~

~~Se ha establecido que las células hematopoyéticas poseen receptores de G-CSF y~~



**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

~~que están presentes en todas las células del linaje Neutrófilo Granulocito, incluyendo mieloblastos y neutrófilos maduros, pero tales receptores están ausentes en eosinófilos y linfocitos.~~

~~Después de la inyección I.V. de Filgrastim, (5-60 minutos) se produce un decrecimiento inicial del recuento absoluto de neutrófilos, por debajo de la línea de valores iniciales;~~

~~Sin embargo, después de 1-4 horas, el recuento de neutrófilos comienza a remontar rápidamente y generalmente excede los valores iniciales dentro de las 24 horas.~~

~~El aumento de neutrófilos como respuesta al Filgrastim, generalmente es dosis dependiente. Después de la discontinuación de la droga, en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, se observa un 50% de decrecimiento en el recuento absoluto de neutrófilos a las 24 horas, y vuelve a los niveles basales del pretratamiento, después de 1-7 días.~~

Grupo farmacoterapéutico: Factores estimulantes de colonias, código ATC: L03AA02

G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Tevagrastim contiene r-metHuG-CSF (filgrastim) que aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas y mínimamente el de monocitos. Filgrastim también induce un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con relación a los valores iniciales en algunos pacientes con NCG; 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 a 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 en monoterapia o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica. Estas PBPC autógenas 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 PBPCs acelera la recuperación hematopoyética, reduciendo el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

necesidad de transfusiones plaquetarias.

Los receptores de trasplante alogénico de PBPC movilizadas con filgrastim 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 evaluó el uso de G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemias agudas mostró indicios de un aumento del riesgo de EICH, mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) y mortalidad cuando se administraba G-CSF. En un estudio retrospectivo internacional independiente en pacientes con leucemias mielógenas agudas y crónicas, no se observó efecto alguno sobre el riesgo de EICH, MRT ni mortalidad. Un metanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, que incluyó los resultados de nueve ensayos prospectivos aleatorizados, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio de casos-control, no detectó efecto alguno sobre los riesgos de EICH aguda, EICH crónica ni mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

Riesgo relativo (IC al 95%) de EICH y MRT tras el tratamiento con G-CSF después de un trasplante de médula ósea

<u>Publicación</u>	<u>Período de estudio</u>	<u>N</u>	<u>EICH aguda de grado II-IV</u>	<u>EICH crónica</u>	<u>MRT</u>
<u>Metanálisis (2003)</u>	<u>1986-2001^a</u>	<u>1.198</u>	<u>1,08</u> <u>(0,87; 1,33)</u>	<u>1,02</u> <u>(0,82; 1,26)</u>	<u>0,70</u> <u>(0,38; 1,31)</u>
<u>Estudio retrospectivo europeo (2004)</u>	<u>1992-2002^b</u>	<u>1.789</u>	<u>1,33</u> <u>(1,08; 1,64)</u>	<u>1,29</u> <u>(1,02; 1,61)</u>	<u>1,73</u> <u>(1,30; 2,32)</u>
<u>Estudio retrospectivo internacional (2006)</u>	<u>1995-2000^b</u>	<u>2.110</u>	<u>1,11</u> <u>(0,86; 1,42)</u>	<u>1,10</u> <u>(0,86; 1,39)</u>	<u>1,26</u> <u>(0,95; 1,67)</u>

^aEl análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos).

^bEl análisis incluye a pacientes que recibieron trasplantes de médula ósea durante este período.



**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

El empleo de filgrastim para la movilización de PBPC en donantes sanos previo al trasplante alogénico de PBPC, permite obtener 4 x 10⁶ células CD34+ por kilo de peso del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucaféresis. En donantes sanos se administra una dosis de 10 µg/kg/día vía subcutánea durante 4 a 5 días consecutivos.

El empleo de filgrastim en pacientes, tanto niños como adultos, con NCG (neutropenia congénita grave, cíclica e idiomática) induce un aumento mantenido del recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica y reduce 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, *In vitro* el G-CSF ha demostrado tener propiedades estimuladoras sobre las células endoteliales humanas.

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de Tevagrastim en estudios randomizados, controlados y de fase III, en pacientes con cáncer de pecho, de pulmones y linfoma no Hodgkin. No hay diferencias clínicamente significativas entre Tevagrastim y el producto de referencia con respecto a la duración de la neutropenia grave y la incidencia de la neutropenia febril.

8.- Farmacocinética:**Absorción:**

~~Filgrastim se absorbe rápidamente después de la inyección subcutánea y el peak de concentración sérica se alcanza a las 4-5 horas. Dosis de 3,45 y de 11,5 mcg/kg en inyección subcutánea rápida, dan origen a concentraciones séricas promedio de 4 y 49 ng/mL a las 2 horas. Las concentraciones séricas y las AUC de Concentración vs. Tiempo son linealmente proporcionales a las dosis de filgrastim. Filgrastim parece no acumularse a dosis de 20 mcg/kg por 20 días.~~

Distribución:

~~Filgrastim se distribuye rápidamente, alcanzando sus mayores concentraciones en la médula ósea, glándulas suprarrenales, riñón e hígado.~~

~~El volumen de distribución (Vd):150 mL/kg promedio. No se ha establecido si se distribuye en el líquido cefalorraquídeo, si cruza la barrera placentaria o si se elimina en la leche.~~

Eliminación:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

~~Los pasos metabólicos y/o mecanismos de excreción no están bien establecidos. La vida media de eliminación es muy variable de un individuo a otro. Se ha determinado que en casos de personas con enfermedad maligna y en individuos sanos, la vida media de eliminación ha sido de 3,5 horas promedio. El clearance de filgrastim se ha determinado en 0,5-0,7 mL / por minuto/ por kg.~~

En estudios randomizados, ciegos, a dosis única y cruzados en 196 voluntarios sanos se observó que el perfil farmacocinético de Tevagrastim fue comparable al del producto de referencia tras una administración subcutánea e intravenosa.

El aclaramiento de filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, tras su administración subcutánea e intravenosa. La semivida de eliminación de filgrastim es de aproximadamente 3,5 horas con un aclaramiento aproximado de 0,6 mL/min/kg. La perfusión continua de filgrastim a lo largo de periodos de hasta de 28 días en pacientes que se recuperan de un autotransplante de médula ósea 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 después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 mL/kg.

En pacientes con cáncer, el perfil farmacocinético de Tevagrastim y el del producto de referencia fue similar tanto tras una sola como una repetida administración.

9.- Información para su prescripción:

Precauciones y Advertencias:

Un recuento completo de células sanguíneas y plaquetas debe ser efectuado antes de iniciar la terapia con Filgrastim y durante ella, para monitorear la recuperación de la médula y prevenir la aparición de leucocitosis excesiva o trombocitopenia.

Advertencias especiales

Filgrastim no debe utilizarse para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes posológicos establecidos.

Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) con citogenética anormal.

Advertencias especiales en pacientes con leucemia mieloide aguda:

Crecimiento de las células malignas

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



**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide. Por lo que, filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Deberá prestarse especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Considerando que los datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria son limitados, filgrastim debe administrarse con precaución.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA.

Otras precauciones especiales

Debe monitorizarse la densidad ósea de todo paciente tratado con filgrastim durante más de 6 meses que presentará una enfermedad osteoporótica de base.

Se han notificado raramente reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de G-CSF. 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 infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer:***Leucocitosis***

En menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3µg/kg/día) se ha observado un recuento leucocitario de $100 \times 10^9/L$ o superior. No se ha observado ninguna reacción adversa directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/L$ después del nadir teórico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPCs, la administración de filgrastim debe interrumpirse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/L$.

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

Se deberá tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en 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 cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados).

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., dosis completas según el protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, se recomienda

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el valor del hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave.

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

Otras precauciones especiales

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

~~No se ha determinado el efecto de filgrastim en la enfermedad de injerto contra huésped.~~

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y defunciones en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento se ha relacionado con resultados positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debería tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones Especiales en Pacientes sometidos a Movilización de Células Progenitoras de Sangre Periférica.

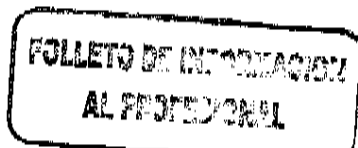
Movilización

No hay datos comparativos randomizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim en monoterapia, 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 intensa, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($2,0 \times 10^6$ /cél. CD34+/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor



**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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 filgrastim 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 filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología 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 $2,0 \times 10^6$ 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 células progenitoras de sangre periférica.

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 progenitoras hematopoyéticas.

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 filgrastim en donantes < de 16 años o >de 60 años no está establecida.

Después de la administración de filgrastim y procesos de leucaféresis 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 leucaféresis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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

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

Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los $70 \times 10^9/L$.

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

Se han observado modificaciones citogénicas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. El significado de estos cambios en términos del desarrollo de malignidad hematológica, es desconocido. La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. No se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes después de la administración de G-CSF.

Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ej.: examen clínico, ultrasonidos). 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.

En donantes normales, se han descrito muy raramente acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, Infiltración pulmonar, disnea e hipoxia) en la experiencia posterior a la comercialización. En caso de acontecimientos adversos pulmonares presuntos o confirmados, debe valorarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con filgrastim e instaurar un tratamiento médico adecuado.

Precauciones especiales para los receptores de PBPC movilizadas con filgrastim

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

Precauciones especiales en los pacientes con NCG.
Hemograma.

El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100,000/mm^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

tratamiento con filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis. Existen también otros cambios del hemograma como anemia y 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 neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros procesos hematológicos 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 NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la re-evaluación habitual. Si los pacientes con NCG desarrollan una citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con filgrastim; se debe interrumpir la administración de filgrastim si se desarrolla síndrome mielodisplásico o leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anomalías citogenéticas, SMD 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.

El aumento de tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. En los ensayos, el treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo, disminuyó o quedó frenado al reducir la dosis y, sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

La hematuria/proteinuria ocurre en un pequeño número de pacientes. Es necesario efectuar con regularidad un análisis de orina para controlar esta complicación.

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

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Hemograma

El RAN debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de filgrastim. 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 filgrastim 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 filgrastim.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.

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

Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión.

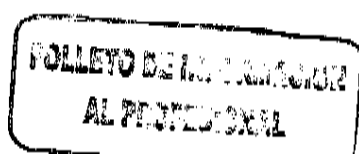
La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea por tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento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

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes

Se han notificado casos de crisis de anemia de células falciformes, en algunas ocasiones mortales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les había administrado filgrastim. El médico deberá tener precaución y evaluar minuciosamente los potenciales beneficios y riesgos, al considerar la administración de filgrastim en pacientes con anemia de células falciformes.

Excipientes

Tevagrastim contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben utilizar este medicamento.



**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****Contraindicaciones:**

Este medicamento se encuentra contraindicado en pacientes hipersensibles al filgrastim o a proteínas derivadas de E. Coli. Pacientes con severa neutrocitopenia congénita grave (síndrome de Kostman) y citogénica anormal.

Interacciones:

~~Filgrastim ha sido utilizado con un variado tipo de medicamentos, como antimicrobianos, benzodiazepinas, zidovudina, epoietin alfa y analgésicos sin ninguna evidencia de interacciones de importancia clínica. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se administra con agentes antineoplásicos: la seguridad y eficacia de la administración concomitante no ha sido establecida, por lo que se recomienda no administrarlo durante las 24 horas previas o posteriores a la del agente antineoplásico, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.~~

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

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

~~Medicamentos que disminuyen el recuento de plaquetas: debido a que filgrastim disminuye ~~peoramiento~~ el recuento de plaquetas, se deberá prestar atención a la administración de estos medicamentos.~~

Embarazo y lactancia

~~No existen datos suficientes sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas. En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Filgrastim no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.~~

~~Se desconoce si filgrastim se excreta en leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de filgrastim en leche materna. La decisión de seguir o no seguir con la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con filgrastim, deberá realizarse valorando el beneficio de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con filgrastim para la madre.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

10.- Reacciones Adversas:

En los estudios clínicos, 541 pacientes con cáncer y 188 voluntarios sanos fueron expuestos a

Tevagrastim. En estos estudios clínicos, el perfil de seguridad de Tevagrastim observado fue conforme con los observados en estos estudios con el producto de referencia.

En base a publicaciones se observa durante el tratamiento con filgrastim las siguientes reacciones adversas y sus frecuencias.

La clasificación de las reacciones adversas se basa en la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Pacientes con cáncer

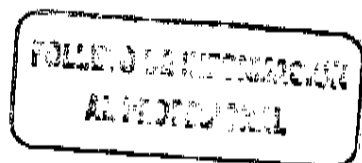
En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim administrado a las dosis recomendadas, consistieron en dolor musculoesquelético de leve a moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3%. En general, el dolor musculoesquelético responde a los analgésicos habituales. Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden anomalías urinarias, especialmente, disuria leve o moderada.

En ensayos clínicos randomizados controlados con placebo, filgrastim no incremento la incidencia de reacciones adversas asociados a quimioterapia citotóxica. En pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia, se observó la misma frecuencia de reacciones adversas con la misma frecuencia incluyendo náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, exantema, dolor de pecho, debilidad generalizada, dolor de garganta, estreñimiento y dolor inespecífico.

La administración de filgrastim a las dosis recomendadas produjo un aumento reversible, dependiente de la dosis y, en general, leve a moderado de lactodeshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico y gamma-glutamilttransferasa (GGT) en aproximadamente el 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente.

Se han descrito ocasionalmente descensos transitorios de la presión arterial, que no requieren tratamiento clínico.

De forma esporádica también se han observado problemas vasculares del tipo de enfermedad venooclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidos de auto-trasplante de médula ósea. No se ha podido establecer una relación causal con filgrastim.



**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Se han notificado casos de EICH y defunciones en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea.

Se ha observado seudogota en pacientes tratados con filgrastim.

Se han observado casos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de vasculitis en pacientes tratados con filgrastim.

Ocasionalmente se ha informado de la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con filgrastim, ya que un porcentaje importante de estos pacientes padecían leucemia, condición que se conoce que se asocia al síndrome de Sweet.

En algunos casos individuales se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide.

Se han notificado raramente efectos adversos pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA), que pueden llegar a ser mortales.

Reacciones alérgicas: se han notificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, exantema, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento, en pacientes que recibían filgrastim. En conjunto, estas reacciones son más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con filgrastim, en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastornos vasculares	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, ácido úrico elevado
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Raras	Trastornos vasculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Frecuentes Muy Raras	Tos, dolor faringeo. Infiltración pulmonar.
Trastornos Gastrointestinales	Muy Frecuentes Frecuentes	Nauseas, Vómitos. Estreñimiento, anorexia, diarrea, mucositis.
Trastornos Hepatobiliares	Muy Frecuentes	GGT elevada

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Frecuentes Muy Raras	Alopecia, Sarpullido. Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea.
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo.	Muy Frecuentes Muy Raras	Dolor Torácico y musculoesquelético. Exacerbación de la Artritis Reumatoide.
Trastornos Renales y Urinarios	Muy Raras	Anomalías urinarias
Trastornos Generales	Frecuentes Poco Frecuentes Muy raras	Fatiga, Debilidad generalizada. Dolor inespecífico. Reacción alérgica.

En la movilización de células progenitoras de sangre periférica en donantes sanos.

La reacción adversa comunicada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos >50 x 10⁹/L) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/L) después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis en el 35% de los donantes.

Se han comunicado aumentos leves, transitorios de la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT (transaminasa glutámico oxalacética sérica) y el ácido úrico en donantes sanos tratados con filgrastim, sin secuelas clínicas.

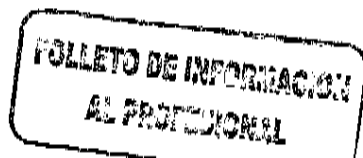
Muy raramente se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide.

Se ha comunicado dolor de cabeza, atribuido a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de G-CSFs.

En donantes normales, se han descrito acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia) en la experiencia posterior a la comercialización.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la Sangre y Tejido Linfático	Muy Frecuentes. Poco Frecuentes.	Leucocitosis, Trombocitopenia. Trastornos esplénicos.
Trastornos de Metabolismo y Nutrición	Frecuentes. Poco Frecuentes.	Fosfatasa Alcalina elevada, LDH elevada. SGOT incrementada, hiperuricemia.



**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Trastornos nervioso	Sistema	Muy Frecuentes	Cefalea
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo		Muy Frecuentes. Poco Frecuentes.	Dolor musculoesquelético. Exacerbación Artritis Reumatoide.
Trastornos Generales		Poco Frecuentes	Reacción alérgica Grave.

En pacientes con NCG.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de filgrastim en los pacientes con NCG ocurren con muy poca frecuencia y tienden a reducirse con el tiempo.

Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim son el dolor óseo y el dolor musculoesquelético generalizado.

Otras reacciones adversas observadas comprenden el aumento de tamaño del bazo, que puede ser progresivo en una minoría de casos y trombocitopenia. Generalmente en menos del 10% de los pacientes, se ha observado cefalea y diarrea al comienzo de la terapia con filgrastim. También se ha observado anemia y epistaxis.

Asimismo, se han observado aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos del ácido úrico, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina. También, se han observado de forma transitoria descensos moderados de glucosa en sangre en situaciones de no ayuno.

Otras reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con filgrastim observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, consisten en reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y erupción.

Se ha observado una vasculitis cutánea tras el empleo prolongado de filgrastim en el 2% de los pacientes con NCG. Se han descrito muy pocos casos de proteinuria/hematuria

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuentes	Descenso de la glucosa, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos de La Sangre y Sistema Linfático	Muy Frecuentes Frecuentes Poco Frecuentes	Anemia, Esplenomegalia. Trombocitopenia. Alteraciones esplénicas.
Trastornos respiratorios	Muy Frecuentes	Epistaxis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

torácicos y mediastínicos.		
Trastornos Gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos Hepatobiliares	Frecuentes	Hepatomegalia
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, vasculitis cutánea, dolor en el lugar de la inyección, sarpullido.
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo.	Muy Frecuentes. Frecuentes.	Dolor Musculoesquelético. Osteoporosis.
Trastornos Renales y Urinarios	Poco Frecuentes	Hematuria, proteinuria

En pacientes con VIH

En los ensayos clínicos, las únicas reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la administración de filgrastim de un modo consistente fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo predominantemente de leve a moderado, y mialgias. La incidencia de dichas reacciones era similar a la descrita en los pacientes con cáncer.

El aumento del tamaño del bazo se estimó relacionado con el tratamiento con filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderado durante la exploración física y el desenlace clínico fue benigno; a ningún paciente se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como el aumento del tamaño del bazo es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con filgrastim.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático	Muy Frecuentes	Trastornos esplénicos.
Trastornos Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo.	Muy Frecuentes	Dolor Musculoesquelético

11.- Información Toxicológica:

Sobredosis:

No existen antecedentes de casos de intoxicación aguda con Filgrastim en

**TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

humanos.

~~No obstante, se puede suponer que la sintomatología no sería sino la extensión de sus acciones farmacológicas y de los efectos adversos descritos. Dosis de hasta 115-138 mcg/kg diario no han provocado efectos tóxicos clínicamente importantes.~~

La Interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios habituales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y tolerancia local.

Los datos preclínicos de estudios habituales a toxicidad de dosis repetidas, revelaron efectos farmacológicos esperados que incluyeron incrementos en el recuento de leucocitos, hiperplasia mieloide de médula ósea, hematopoyesis extramedular y aumento del bazo.

No se ha observado efectos en la fertilidad en ratas hembras y machos o en ratas gestantes. Los datos de estudios en ratas y conejos no muestran que filgrastim sea teratogénico. Se ha observado en conejos, un incremento en la incidencia de pérdida embrionaria, pero no se han observado malformaciones.

Incompatibilidades

Tevagrastim no debe diluirse con una solución de cloruro sódico.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando esta diluido como se menciona en la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Período de validez

30 meses.

Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 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 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración entre 2 °C y 8 °C.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección *Periodo de validez*.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tevagrastim se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/mL (al 5%).

No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MUI (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 MUI (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 y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MUI (300 µg), deben administrarse 0,2 mL de una solución de albúmina humana 200 mg/mL (al 20%).

Cuando se diluye Tevagrastim en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/mL (al 5%), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

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

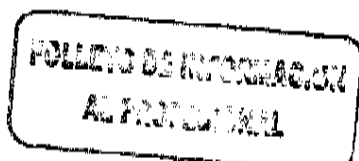
La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Tevagrastim.

Uso de la jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja

El protector de seguridad para la aguja cubre ésta tras haber realizado la inyección con el fin de prevenir punciones accidentales. Ello no afecta a la forma de utilizar la jeringa. Empujar el émbolo lenta y uniformemente hasta que se haya administrado la totalidad de la dosis y el émbolo no pueda seguir avanzando. Retirar la jeringa manteniendo la presión sobre el émbolo. El protector de seguridad para la aguja cubrirá ésta una vez que se suelte el émbolo.

Eliminación

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



Ref.:RF281837/11

Reg.ISP N°:B-2231/11

TEVAGRASTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 480 mcg/0,8 mL

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Elaborado por Lemery Biotech, Toluca, México

Envasado por TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. 64 HaShikma Street, Kfar Sava, Israel

Importado por LABORATORIO CHILE S.A.

Av. Maratón 1315, Santiago-Chile

Distribuido por DROGUERIA LABORATORIO CHILE S.A.

Av. Maratón 3812, Santiago – Chile

12.- BIBLIOGRAFÍA

- AHFS Drug Information 2007
- British National Formulary 2007
- Physician's Desk Reference 2007 (PDR)
- Martindale, 2008. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. Tercera Edición. (Traducción de la 35 th Edition)
- Ficha Técnica TevaGrastrim. Teva Pharma B.V.

lzc 01,11

