

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable o para perfusión contiene 60 millones de unidades internacionales (MUI) (600 µg) de filgrastim.

Cada jeringa precargada contiene 30 MUI (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución inyectable o para perfusión.

Filgrastim (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli* K802.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión

Solución, transparente e incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Biograstim está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico establecido para neoplasias (a excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un riesgo elevado de neutropenia grave prolongada.

La eficacia y seguridad de filgrastim es similar en adultos y en niños en tratamiento quimioterápico citotóxico.

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Requerimientos especiales

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.

Quimioterapia citotóxica establecida

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 (ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución).

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 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.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MUI (10 µg)/kg/día, que se administra en una perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas de duración o bien 1,0 MUI (10 µg)/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%) (Ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución).

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:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MUI (5 µg) /kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 ⁹ /l durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	

Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de autotrasplante 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%) (Ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución). 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 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 (5 µg)/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 x 10⁹/l a > 5,0 x 10⁹/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 x 10⁶ células CD34⁺/kg de peso del receptor.

Pacientes con Neutropenia Crónica Grave (NCG)

Neutropenia congénita

La dosis inicial recomendada es de 1,2 MUI (12 µg)/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 (5 µg)/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 x 10⁹/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 $\leq 2,4$ MUI ($24 \mu g$)/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 ($24 \mu g$)/kg/día.

Pacientes con infección por VIH

Para la recuperación de la neutropenia

La dosis inicial recomendada de filgrastim es $0,1$ MUI ($1 \mu g$)/kg/día administrado diariamente en inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de $0,4$ MUI ($4 \mu g$)/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, $> 90\%$ 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 ($10 \mu g$)/kg/día para revertir la neutropenia.

Para mantener el recuento normal de neutrófilos

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 ($300 \mu g$)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MUI ($300 \mu g$)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el $RAN > 2,0 \times 10^9/l$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el $RAN > 2,0 \times 10^9/l$.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con filgrastim incluyeron un número reducido de pacientes de edad avanzada, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no se puede dar ninguna recomendación posológica específica.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Los estudios de filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. Por lo tanto, en estos casos no se requiere ajuste de dosis.

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.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

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

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

Advertencias especiales en pacientes con leucemia mielode 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*.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mielode. Por lo que, filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Deberá prestarse especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mielode crónica en transformación blástica del de leucemia mielode 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 *de novo* con buena citogenética [t(8;21), t(15;17) e inv(16)].

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.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de G-CSF, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben supervisar estrechamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

Leucocitosis

En menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MUI/kg/día (3 µg/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 cardiaca, 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 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).

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 (ver sección 5.1).

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 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.

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 mielóide 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 $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el 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 mielóide.

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, presentó 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 anormalidades 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

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 MUI (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

Biograstim contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Todavía no se 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Filgrastim no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si filgrastim se excreta en la leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de filgrastim en leche materna. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con filgrastim tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con filgrastim para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Si el paciente experimenta cansancio, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos, 541 pacientes con cáncer y 188 voluntarios sanos fueron expuestos a Biograstim. En estos estudios clínicos, el perfil de seguridad de Biograstim observado fue conforme con los observados en estos estudios con el producto de referencia.

Se ha notificado poco frecuentemente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica tras la administración de G-CSF; ver sección 4.4 y la subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" de la sección 4.8.

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:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

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-glutamyltransferasa (GGT) en aproximadamente el 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente.

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

Se han notificado casos de EICH y defunciones en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea (ver sección 5.1).

De forma esporádica también se han notificado problemas vasculares del tipo de enfermedad veno-oclusiva 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.

Se han notificado 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 notificado 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 ha notificado seudogota en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

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 (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, ácido úrico elevado
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Raras	Trastornos vasculares
	Poco frecuentes	Síndrome de fuga capilar*
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos, dolor faríngeo
	Muy raras	Infiltración pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Náuseas/Vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento, anorexia, diarrea, mucositis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Muy frecuentes	GGT elevada
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, sarpullido
	Muy raras	Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor torácico, dolor musculoesquelético
	Muy raras	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy raras	Anomalías urinarias
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fatiga, debilidad generalizada
	Poco frecuentes	Dolor inespecífico
	Muy raras	Reacción alérgica

*Ver la subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" de la sección 4.8

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

La reacción adversa notificada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/l$) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis en el 35% de los donantes.

Se han notificado 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 han notificado muy raramente síntomas que sugieren reacciones alérgicas graves.

Se ha notificado cefalea, atribuida a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos.

Se han notificado 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 (ver sección 4.4).

En donantes normales, se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia) en la experiencia posterior a la comercialización (ver sección 4.4).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada
	Poco frecuentes	SGOT incrementada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Poco frecuentes	Síndrome de fuga capilar*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Poco frecuentes	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica grave
*Ver la subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" de la sección 4.8		

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, artralgas, 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
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Anemia, Esplenomegalia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Alteraciones esplénicas
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Descenso de la glucosa, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Frecuentes	Hepatomegalia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, vasculitis cutánea, dolor en el lugar de la inyección, sarpullido
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Osteoporosis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	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
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en el entorno postcomercialización con el uso de G-CSF. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que tomen múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, factores estimulantes de colonias, código ATC: L03AA02

Biogastim es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Biogastim 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 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 sugirió 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					
<i>Publicación</i>	<i>Período de estudio</i>	<i>N</i>	<i>EICH aguda de grado II-IV</i>	<i>EICH crónica</i>	<i>MRT</i>
Metanálisis (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio retrospectivo europeo (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio retrospectivo internacional (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a El análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos).					
^b El análisis incluye a pacientes que recibieron trasplantes de médula ósea durante este período.					

El empleo de filgrastim para la movilización de PBPC en donantes sanos previo al trasplante alogénico de PBPC, permite obtener 4×10^6 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 idiopática) 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 Biograstim 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 Biograstim y el producto de referencia con respecto a la duración de la neutropenia grave y la incidencia de la neutropenia febril.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En estudios randomizados, ciegos, a dosis única y cruzados en 196 voluntarios sanos se observó que el perfil farmacocinético de Biograstim 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 autotrasplante 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 Biograstim y el del producto de referencia fue similar tanto tras una sola como una repetida administración.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial
Hidróxido de sodio
Sorbitol (E420)
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Biograstim no debe diluirse con una solución de cloruro sódico.

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

Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando esta diluido como se menciona en la sección 6.6

6.3 Periodo 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas de vidrio tipo I con una aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada con o sin dispositivo de seguridad para prevenir pincharse con la aguja y su reutilización.

Envases con 1, 5 o 10 jeringas precargadas de 0,5 ml de solución o envases múltiples con 10 (2 cajas de 5) jeringas precargadas de 0,5 ml de solución.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Biograstim 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 Biograstim 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.

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/450/001
EU/1/08/450/002
EU/1/08/450/003
EU/1/08/450/004
EU/1/08/450/009

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

Fecha de la primera autorización: 15 de Septiembre de 2008.
Fecha de la última renovación: 25 de Julio de 2013.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Biograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable o para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable o para perfusión contiene 60 millones de unidades internacionales (MUI) (600 µg) de filgrastim.

Cada jeringa precargada contiene 48 MUI (480 µg) de filgrastim en 0,8 ml de solución inyectable o para perfusión.

Filgrastim (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli* K802.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión

Solución, transparente e incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Biograstim está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico establecido para neoplasias (a excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un riesgo elevado de neutropenia grave prolongada.

La eficacia y seguridad de filgrastim es similar en adultos y en niños en tratamiento quimioterápico citotóxico.

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Requerimientos especiales

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.

Quimioterapia citotóxica establecida

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 (ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución).

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 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.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MUI (10 µg)/kg/día, que se administra en una perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas de duración o bien 1,0 MUI (10 µg)/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%) (Ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución).

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:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MUI (5 µg) /kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 ⁹ /l durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	

Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablative seguida de autotrasplante 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%) (Ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución). 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 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 (5 µg)/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 x 10⁹/l a > 5,0 x 10⁹/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 x 10⁶ células CD34⁺/kg de peso del receptor.

Pacientes con Neutropenia Crónica Grave (NCG)

Neutropenia congénita

La dosis inicial recomendada es de 1,2 MUI (12 µg)/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 (5 µg)/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 x 10⁹/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 $\leq 2,4$ MUI ($24 \mu g$)/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 ($24 \mu g$)/kg/día.

Pacientes con infección por VIH

Para la recuperación de la neutropenia

La dosis inicial recomendada de filgrastim es $0,1$ MUI ($1 \mu g$)/kg/día administrado diariamente en inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de $0,4$ MUI ($4 \mu g$)/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, $> 90\%$ 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 ($10 \mu g$)/kg/día para revertir la neutropenia.

Para mantener el recuento normal de neutrófilos

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 ($300 \mu g$)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MUI ($300 \mu g$)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/l$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/l$.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con filgrastim incluyeron un número reducido de pacientes de edad avanzada, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no se puede dar ninguna recomendación posológica específica.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Los estudios de filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. Por lo tanto, en estos casos no se requiere ajuste de dosis.

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.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

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

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

Advertencias especiales en pacientes con leucemia mielode 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*.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mielode. Por lo que, filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Deberá prestarse especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mielode crónica en transformación blástica del de leucemia mielode 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 *de novo* con buena citogenética [t(8;21), t(15;17) e inv(16)].

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.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de G-CSF, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben supervisar estrechamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

Leucocitosis

En menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MUI/kg/día (3 µg/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 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).

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 (ver sección 5.1).

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 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.

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 mielóide 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 $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el 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 mielóide.

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, presentó 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 anormalidades 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

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 MUI (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

Biograstim contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Todavía no se 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Filgrastim no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si filgrastim se excreta en la leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de filgrastim en leche materna. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con filgrastim tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con filgrastim para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Si el paciente experimenta cansancio, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos, 541 pacientes con cáncer y 188 voluntarios sanos fueron expuestos a Biograstim. En estos estudios clínicos, el perfil de seguridad de Biograstim observado fue conforme con los observados en estos estudios con el producto de referencia.

Se ha notificado poco frecuentemente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica tras la administración de G-CSF; ver sección 4.4 y la subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" de la sección 4.8.

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:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras:	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

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-glutamyltransferasa (GGT) en aproximadamente el 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente.

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

Se han notificado casos de EICH y defunciones en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea (ver sección 5.1).

De forma esporádica también se han notificado problemas vasculares del tipo de enfermedad veno-oclusiva 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.

Se han notificado 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 notificado 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 ha notificado seudogota en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

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 (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, ácido úrico elevado
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Raras	Trastornos vasculares
	Poco frecuentes	Síndrome de fuga capilar*
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos, dolor faríngeo
	Muy raras	Infiltración pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Náuseas/Vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento, anorexia, diarrea, mucositis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Muy frecuentes	GGT elevada
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, sarpullido
	Muy raras	Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor torácico, dolor musculoesquelético
	Muy raras	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy raras	Anomalías urinarias
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fatiga, debilidad generalizada
	Poco frecuentes	Dolor inespecífico
	Muy raras	Reacción alérgica

*Ver la subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" de la sección 4.8

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

La reacción adversa notificada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/l$) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis en el 35% de los donantes.

Se han notificado 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 han notificado muy raramente síntomas que sugieren reacciones alérgicas graves.

Se ha notificado cefalea, atribuida a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos.

Se han notificado 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 (ver sección 4.4).

En donantes normales, se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia) en la experiencia posterior a la comercialización (ver sección 4.4).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada
	Poco frecuentes	SGOT incrementada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Poco frecuentes	Síndrome de fuga capilar*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Poco frecuentes	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica grave
*Ver la subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" de la sección 4.8		

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, artralgas, 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
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Anemia, Esplenomegalia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Alteraciones esplénicas
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Descenso de la glucosa, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Frecuentes	Hepatomegalia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, vasculitis cutánea, dolor en el lugar de la inyección, sarpullido
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Osteoporosis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	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
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en el entorno postcomercialización con el uso de G-CSF. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que tomen múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, factores estimulantes de colonias, código ATC: L03AA02

Biograstim es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Biograstim 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 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 sugirió 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					
<i>Publicación</i>	<i>Período de estudio</i>	<i>N</i>	<i>EICH aguda de grado II-IV</i>	<i>EICH crónica</i>	<i>MRT</i>
Metanálisis (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio retrospectivo europeo (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio retrospectivo internacional (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a El análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos).					
^b El análisis incluye a pacientes que recibieron trasplantes de médula ósea durante este período.					

El empleo de filgrastim para la movilización de PBPC en donantes sanos previo al trasplante alogénico de PBPC, permite obtener 4×10^6 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 idiopática) 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 Biograstim 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 Biograstim y el producto de referencia con respecto a la duración de la neutropenia grave y la incidencia de la neutropenia febril.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En estudios randomizados, ciegos, a dosis única y cruzados en 196 voluntarios sanos se observó que el perfil farmacocinético de Biograstim 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 autotrasplante 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 Biograstim y el del producto de referencia fue similar tanto tras una sola como una repetida administración.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial
Hidróxido de sodio
Sorbitol (E420)
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Biograstim no debe diluirse con una solución de cloruro sódico.

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

Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando esta diluido como se menciona en la sección 6.6

6.3 Periodo 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas de vidrio tipo I con una aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada con o sin dispositivo de seguridad para prevenir pincharse con la aguja y su reutilización.

Envases con 1, 5 o 10 jeringas precargadas de 0,8 ml de solución o envases múltiples con 10 (2 cajas de 5) jeringas precargadas de 0,8 ml de solución.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Biograstim 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 Biograstim 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.

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/450/005
EU/1/08/450/006
EU/1/08/450/007
EU/1/08/450/008
EU/1/08/450/010

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

Fecha de la primera autorización: 15 de Septiembre de 2008
Fecha de la última renovación: 25 de Julio de 2013.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

SICOR Biotech UAB
Molėtu pl. 5
08409 Vilnius
Lituania

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Merckle Biotec GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7) de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión

Filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades internacionales [MUI] (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable o para perfusión

1 jeringa precargada con 0,5 ml

5 jeringas precargadas con 0,5 ml

5 jeringas precargadas con dispositivo de seguridad con 0,5 ml

10 jeringas precargadas con 0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Via subcutánea y via intravenosa

Para un solo uso

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/450/001 1 jeringa precargada
EU/1/08/450/002 5 jeringas precargadas
EU/1/08/450/004 10 jeringas precargadas
EU/1/08/450/009 5 jeringas precargadas con dispositivo de seguridad

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Biograstim 30 MUI/0,5 ml

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Biograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable o para perfusión

Filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades internacionales [MUI] (480 microgramos) de filgrastim en 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable o para perfusión

1 jeringa precargada con 0,8 ml

5 jeringas precargadas con 0,8 ml

5 jeringas precargadas con dispositivo de seguridad con 0,8 ml

10 jeringas precargadas con 0,8 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea y vía intravenosa

Para un solo uso

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/450/005 1 jeringa precargada
EU/1/08/450/006 5 jeringas precargadas
EU/1/08/450/008 10 jeringas precargadas
EU/1/08/450/010 5 jeringas precargadas con dispositivo de seguridad

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Biograstim 48 MUI/0,8 ml

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del envoltorio exterior del envase múltiple – con Blue Box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión

Filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades internacionales [MUI] (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable o para perfusión.

Envase múltiple: 10 (2 envases de 5) jeringas precargadas con 0,5 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Via subcutánea y via intravenosa

Para un solo uso.

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/450/003 2 x 5 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del envoltorio exterior del envase múltiple – con Blue Box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Biograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable o para perfusión

Filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades internacionales [MUI] (480 microgramos) de filgrastim en 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable o para perfusión.

Envase múltiple: 10 (2 envases de 5) jeringas precargadas con 0,8 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea y vía intravenosa

Para un solo uso.

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/450/007 2 x 5 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase múltiple – sin Blue Box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión

Filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades internacionales [MUI] (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable o para perfusión.

5 jeringas precargadas con 0,5 ml. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Via subcutánea y via intravenosa

Para un solo uso.

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/450/003 2 x 5 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Biograstim 30 MUI/0,5 ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase múltiple – sin Blue Box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Biograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable o para perfusión

Filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades internacionales [MUI] (480 microgramos) de filgrastim en 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable o para perfusión.

5 jeringas precargadas con 0,8 ml. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea y vía intravenosa

Para un solo uso.

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/450/007 2 x 5 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Biograstim 48 MUI/0,8 ml

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

jeringa precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión

Filgrastim

SC

IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDAD

0,5 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

jeringa precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Biograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable o para perfusión

Filgrastim

SC

IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,8 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: Información para el usuario

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión Biograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable o para perfusión

Filgrastim

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Biograstim y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Biograstim
3. Cómo usar Biograstim
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Biograstim
6. Contenido del envase e información adicional
7. Información para auto-inyectarse
8. Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

1. Qué es Biograstim y para qué se utiliza

Qué es Biograstim

Biograstim contiene el principio activo filgrastim. Filgrastim es una proteína producida por biotecnología en una bacteria llamada *Escherichia coli*. Perteneció a un grupo de proteínas llamado citoquinas y es muy similar a una proteína natural producida por su propio organismo [factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)].

Biograstim estimula la médula ósea (es el tejido donde se fabrican las células sanguíneas) para producir más células sanguíneas, especialmente ciertos tipos de glóbulos blancos. Los glóbulos blancos son importantes porque ayudan a su cuerpo a luchar contra las infecciones.

Para qué se utiliza Biograstim

Su médico le ha recetado Biograstim para ayudar a su cuerpo a fabricar más glóbulos blancos. Su médico le explicará porque esta siendo tratado con Biograstim. Biograstim es útil en diferentes situaciones tales como:

- quimioterapia;
- trasplante de médula ósea;
- neutropenia crónica grave (recuento bajo de glóbulos blancos);
- neutropenia en pacientes con infección por VIH;
- movilización de las células progenitoras de la sangre periférica (para la donación de células progenitoras de la sangre).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Biograstim

No use Biograstim

- si es alérgico al filgrastim o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Biograstim

- si nota tos, fiebre y dificultada para respirar. Esto podría ser consecuencia de un trastorno pulmonar (ver sección 4. “Posibles efectos adversos”);
- si ha padecido anemia las células falciformes (una enfermedad hereditaria que se caracteriza por glóbulos rojos en forma de hoz).
- si tiene dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro. Esto podría ser consecuencia de un trastorno del bazo (ver sección 4. “Posibles efectos adversos”).
- si tiene alteraciones sanguíneas específicas (p. ej. síndrome de Kostman, síndrome mielodisplástico o diferentes tipos de leucemia).
- si tiene osteoporosis. Su médico podría revisar regularmente su densidad ósea.
- si padece cualquier otra enfermedad, especialmente si cree que tiene una infección.

Informe a su médico o enfermero de que está siendo tratado con Biograstim si se está sometiendo a pruebas óseas por imagen.

Durante el tratamiento con Biograstim deberá someterse, regularmente a análisis de sangre para contar el número de neutrófilos y otros glóbulos blancos en su sangre. Esto le indicará a su médico como esta funcionando el tratamiento y si necesita continuar con el.

Uso de Biograstim con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No use Biograstim en las 24 horas previas o subsiguientes a su tratamiento con quimioterapia.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

El uso de Biograstim en mujeres embarazadas no se ha investigado. Por lo tanto, su médico decidirá si es conveniente que no utilice este medicamento.

Se desconoce si filgrastim pasa a la leche materna. Por lo que su médico decidirá si es conveniente que no utilice este medicamento mientras este dando el pecho.

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta cansancio, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Biograstim contiene sorbitol y sodio

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Biograstim

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es...

La cantidad de Biograstim que necesita dependerá de su enfermedad y de su peso corporal. Su médico le indicará cuando interrumpir el tratamiento con Biograstim. Es bastante normal tener varios ciclos de tratamiento.

Biograstim y quimioterapia

La dosis habitual es de 0,5 millones de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día. Por ejemplo si pesa 60 kg, su dosis diaria será de 30 millones de unidades (MUI). Normalmente recibirá su primera dosis a partir de las 24 horas siguientes a la finalización de la quimioterapia. Normalmente su tratamiento durará 14 días. Sin embargo en algunos tipos de enfermedades, puede que sea necesario un tratamiento mas largo con una duración cercana a un mes.

Biograstim y trasplante de médula ósea

La dosis inicial habitual es de 1 millón de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día. Por ejemplo si pesa 60 kg su dosis diaria será de 60 millones de unidades (MUI). Normalmente recibirá su primera dosis a partir de las 24 horas siguientes a la finalización de la quimioterapia pero dentro de las 24 horas siguientes a la transfusión de su médula ósea. Su médico entonces le hará análisis de sangre diarios para ver como esta funcionando el tratamiento y encontrar la dosis más adecuada para usted. El tratamiento se interrumpirá cuando sus glóbulos blancos hayan alcanzado un cierto número en su sangre.

Biograstim y neutropenia crónica grave

La dosis inicial habitual esta comprendida entre 0,5 millones de unidades y 1,2 millones de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día como dosis única o dividida en dos dosis. Su medico entonces le hará análisis de sangre para informarle de como esta funcionando el tratamiento y la duración del mismo. En el caso de neutropenia se requiere un tratamiento a largo plazo con Biograstim.

Biograstim y neutropenia en pacientes con infección por VIH

La dosis inicial habitual esta comprendida entre 0,1 millones de unidades y 0,4 millones de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día. Su medico entonces le hará análisis de sangre para informarle de como esta funcionando el tratamiento. En cuanto su número de glóbulos blancos haya vuelto a su valor normal, puede que se reduzca a la frecuencia de dosis a menos de una vez al día. Su medico continuará realizándole análisis de sangre y le recomendará la dosis más adecuada para usted. Para mantener el valor normal de glóbulos blancos en su sangre, puede que sea necesario un tratamiento a largo plazo con Biograstim.

Biograstim y movilización de las células progenitoras de sangre periférica

Si usted es su propio donante de células progenitoras, la dosis habitual es de 0,5 millones de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día. El tratamiento con Biograstim durará al menos 2 semanas y en algunos casos será más largo. Su médico controlará sus valores sanguíneos para establecer cual es el mejor momento para recoger las células progenitoras.

Si es donante de células progenitoras para otra persona, la dosis habitual es de 1 millón de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día. El tratamiento con Biograstim durará entre 4 y 5 días.

Forma de administración

Este medicamento se administra por inyección, bien por medio de perfusión intravenosa (IV) (un gotero) o de inyección subcutánea (SC) (en el tejido justo debajo de la piel). Si recibe el tratamiento por vía subcutánea, su médico podrá sugerirle que aprenda a inyectarse usted mismo. Su médico o un enfermero le darán instrucciones de cómo hacerlo. No intente auto-inyectarse sin estas instrucciones. Parte de la información que requiere aparece al final de este prospecto, pero para un tratamiento óptimo de su enfermedad se requiere una estrecha y constante co-operación con su médico.

Si usa más Biograstim del que debe

Si ha utilizado más Biograstim del que debe, póngase en contacto con su médico, o farmacéutico tan pronto como sea posible.

Si olvidó usar Biograstim

No utilice una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Biograstim

Antes de interrumpir el tratamiento con Biograstim, consulte con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos importantes

- Se ha informado de reacciones alérgicas tales como erupción, zonas inflamadas de la piel con picor y reacciones alérgicas graves acompañadas de sensación de debilidad, descenso de la tensión sanguínea, dificultad para respirar o hinchazón de la cara. Si piensa que está teniendo este tipo de reacción, deberá dejar de administrarse Biograstim y buscar ayuda médica inmediatamente.
- Se ha informado de incremento del tamaño del bazo y de rupturas del bazo. En algunos casos la ruptura del bazo tuvo un desenlace mortal. Es importante que consulte inmediatamente a su médico, si experimenta **dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en su hombro izquierdo** ya que puede estar relacionado con un problema de bazo.
- La tos, la fiebre, la dificultad y dolor al respirar pueden ser signo de un efecto adverso pulmonar grave, como neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo, el cual puede ser mortal. Si tiene fiebre o cualquiera de estos síntomas, busque ayuda médica inmediatamente.
- Busque ayuda médica inmediatamente si experimenta alguno o una combinación de los siguientes efectos adversos:
hinchazón que puede estar asociado con orinar con una menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de plenitud abdominal y una sensación general de cansancio. Estos síntomas generalmente se desarrollan muy rápidamente.
Estos pueden ser síntomas de una enfermedad que ocurre poco frecuentemente (que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) llamada “síndrome de fuga capilar” y que puede causar que la sangre se escape de un pequeño vaso sanguíneo hacia otros lugares de su cuerpo y necesite atención médica urgente.
- Si padece anemia de células falciformes, asegúrese de comunicarlo a su médico antes de empezar a utilizar el tratamiento con Biograstim. Se han producido casos de crisis de anemia de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes que estaban usando filgrastim.
- Filgrastim puede producir dolor muscular y óseo como efecto adverso muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas). Pregunte a su médico que medicamentos puede tomar para ayudarle con esto.

Adicionalmente, puede experimentar los siguientes efectos adversos:

En pacientes con cáncer

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- incremento de algunas enzimas del hígado o sanguíneas; aumento del ácido úrico en sangre;
- náuseas; vómitos;
- dolor en el pecho.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza;
- tos; dolor de garganta;
- estreñimiento; pérdida de apetito; diarrea; mucositis, que es una inflamación dolorosa y úlceras en el revestimiento de las membranas mucosas del tracto digestivo;
- pérdida de cabello; erupción;
- cansancio; debilidad generalizada.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- dolor inespecífico.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- trastornos vasculares, que puede causar dolor, enrojecimiento e hinchazón de las extremidades.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- llagas dolorosas, con relieve y de color púrpura en las extremidades, y a veces en cara y cuello, junto con fiebre (Síndrome de Sweet); inflamación de los vasos sanguíneos, a menudo con erupción cutánea;
- empeoramiento de las condiciones reumáticas;
- dolor o dificultad para orinar.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- rechazo de la médula ósea trasplantada;
- descenso transitorio de la tensión sanguínea;
- dolor e hinchazón de las articulaciones, similar a la gota.

En donantes de células progenitoras hematopoyéticas normales

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- aumento del número de glóbulos blancos; disminución del número de plaquetas en sangre, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma;
- dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- incremento de algunas enzimas sanguíneas.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- incremento de algunas enzimas del hígado; aumento del ácido úrico en sangre;
- empeoramiento de las condiciones reumáticas.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- tos; fiebre y dificultad al respirar o tos con sangre.

En pacientes con neutropenia crónica grave

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución del número de glóbulos rojos que puede hacer que se ponga pálido y sentirse cansado o con falta de aliento;
- disminución de los niveles de glucosa en sangre; incremento de algunas enzimas sanguíneas; aumento del ácido úrico en sangre;
- sangrado nasal.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- disminución del número de plaquetas en sangre, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma;
- dolor de cabeza;
- diarrea;
- aumento del tamaño del hígado;
- pérdida de cabello; inflamación de los vasos sanguíneos, a menudo con erupción cutánea; dolor en el lugar de inyección; erupción;
- pérdida ósea de calcio; dolor en las articulaciones.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- sangre en la orina; proteínas en la orina.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Biograstim

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la jeringa precargada después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No utilice este medicamento si observa turbidez o partículas en el interior.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Biograstim

- El principio activo es filgrastim. Cada ml de solución inyectable o para perfusión contiene 60 millones de unidades internacionales (MUI) (600 microgramos) de filgrastim.

Biograstim 30 MUI/0,5 ml: cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades internacionales [MUI] (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml de solución.

Biograstim 48 MUI/0,8 ml: cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades internacionales [MUI] (480 microgramos) de filgrastim en 0,8 ml de solución.

- Los demás componentes son: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Biograstim es una solución inyectable o para perfusión en una jeringa precargada con o sin dispositivo de seguridad. Biograstim es una solución transparente e incolora. Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml o 0,8 ml de solución.

Biograstim se suministra en envases de 1, 5 o 10 jeringas precargadas o en envases múltiples que contienen 10 jeringas precargadas (2 envases de 5). Puede que no se comercialicen todos los formatos.

Titular de la autorización de comercialización

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

Responsable de la fabricación

Merckle Biotec GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Información para auto-inyectarse

Esta sección contiene información de cómo administrarse a uno mismo una inyección de Biograstim. Es importante que no trate de administrarse una inyección sin haber recibido el curso necesario por su médico o enfermero. Si no está seguro de poder inyectarse o si tiene cualquier duda, consulte a su médico o enfermero.

Es importante que deseche en un envase a prueba de pinchazos las jeringas usadas.

Cómo auto-inyectarse Biograstim

Deberá inyectarse en el tejido justo bajo la piel. Esto se conoce como inyección subcutánea. La inyección deberá administrarse todos los días aproximadamente a la misma hora.

Equipo necesario para la administración

Para la administración de la inyección subcutánea, se necesita lo siguiente:

- una jeringa precargada de Biograstim,
- algodón o similar con alcohol,
- un recipiente, a prueba de pinchazos (envase de plástico suministrado por un hospital o farmacia) para desechar las jeringas usadas de forma segura.

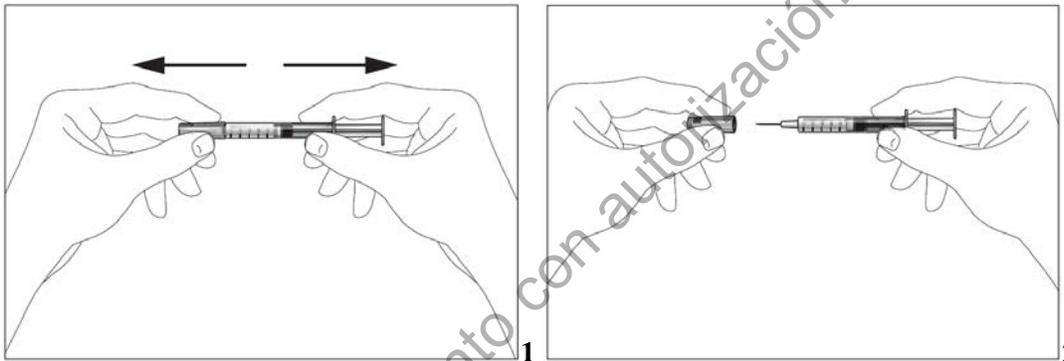
Qué debo hacer antes de administrarme una inyección subcutánea de Biograstim

1. Procurar administrar la inyección aproximadamente a la misma hora todos los días.
2. Sacar la jeringa precargada de Biograstim del frigorífico.
3. Comprobar la fecha de caducidad que indica la jeringa precargada (CAD). No usarla si la fecha es superior al último día del mes que aparece.
4. Comprobar la apariencia de Biograstim. Debe ser un líquido transparente e incoloro. Si hay partículas en el interior, no debe utilizarlo.
5. Para una inyección más cómoda, deje reposar la jeringa precargada durante 30 minutos a temperatura ambiente o tome la jeringa precargada con suavidad en sus manos durante unos minutos. No caliente Biograstim de otra manera (por ejemplo, **no** lo caliente en un microondas ni en agua caliente)
6. **No** retire la tapa de la jeringa hasta que este listo para la inyección
7. **Lávese las manos cuidadosamente.**
8. Buscar un lugar cómodo y bien iluminado y colocar todo lo necesario al alcance (la jeringa precargada de Biograstim, algodón y el recipiente para desechos).

Cómo debo preparar mi inyección de Biograstim

Antes de inyectar Biograstim hay que:

1. Coger la jeringa y quitar la cubierta protectora de la aguja suavemente sin inclinarla. Separar tal como se indica en las imágenes 1 y 2 .No toque la aguja ni empuje el embolo.

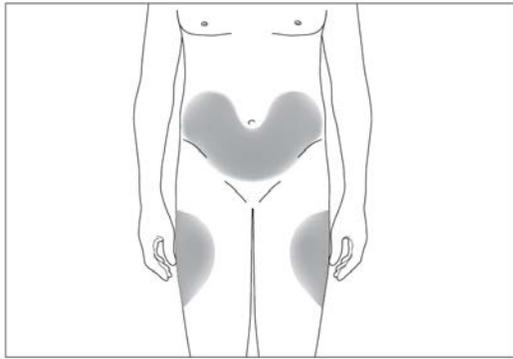


2. Puede aparecer una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. Si hay burbujas, de golpecitos con sus dedos en la jeringa hasta que las burbujas vayan al final de la jeringa. Con la jeringa apuntando hacia arriba extraiga el aire de la jeringa empujando el embolo.
3. La jeringa tiene una escala. Empuje el embolo hasta el número (ml) de la jeringa que corresponde con la dosis de Biograstim prescrita por su medico.
4. Compruebe de nuevo que la dosis de Biograstim es la correcta.
5. Ahora puede utilizar la jeringa precargada.

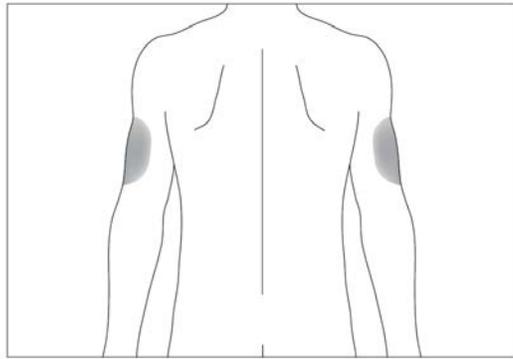
En qué lugar debo poner la inyección

Los sitios más adecuados para la inyección son:

- la parte superior de los muslos; y
- el abdomen, excepto la zona alrededor del ombligo (ver imagen 3).



3



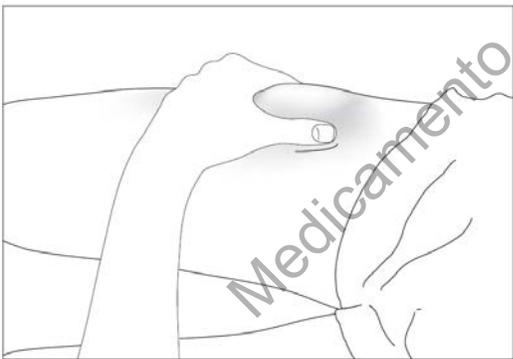
4

Si alguien le administra la inyección también podrá utilizar la parte posterior de sus antebrazos (ver imagen 4)

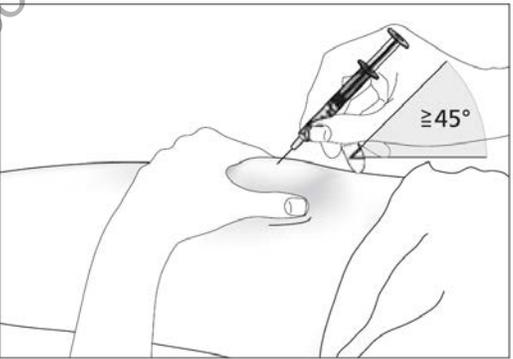
Para evitar el riesgo de dolor en un punto dado es mejor cambiar cada día el lugar de la inyección.

Cómo debo inyectarme

1. Desinfecte el lugar de la inyección usando un algodón con alcohol y pellizcar la piel entre el pulgar y el índice, sin apretar (ver imagen 5).
2. Insertar completamente la aguja en la piel tal como le indicó su enfermero o médico (ver imagen 6).
3. Tirar ligeramente del émbolo para asegurarse de que no se ha pinchado una vena. Si se ve sangre en la jeringa, retirar la aguja e insertarla en otro lugar.
4. Inyectar el líquido lenta y regularmente, manteniendo siempre la piel pellizcada.
5. Inyecte únicamente la dosis prescrita por su médico.
6. Tras inyectar el líquido, retirar la aguja y soltar la piel.
7. Use solo una jeringa para una sola inyección. No utilice ningún resto de Biograstim sobrante de la jeringa.



5



6

Recuerde

Si tiene cualquier duda, pida ayuda o consejos a su médico o su enfermero.

Cómo deshacerse de las jeringas usadas

- No volver a poner la cubierta protectora en las jeringas ya usadas.
- Poner las jeringas usadas en un recipiente de seguridad a prueba de pinchazos y guarde este recipiente fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Deposite el recipiente lleno según las indicaciones del médico, enfermero o farmacéutico.
- Nunca tirar las jeringas usadas en el cubo de basura habitual.

8. Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

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

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

Biograstim no debe diluirse con cloruro de sodio. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados a continuación. La dilución de filgrastim puede ser adsorbida por el vidrio y materiales plásticos excepto si se diluye como se menciona a continuación.

Biograstim 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. En pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores de 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 Biograstim 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.

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.

Medicamento con autorización sanitaria

Prospecto: Información para el usuario

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión Biograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable o para perfusión

Filgrastim

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver la sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Biograstim y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Biograstim
3. Cómo usar Biograstim
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Biograstim
6. Contenido del envase e información adicional
7. Información para auto-inyectarse
8. Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

1. Qué es Biograstim y para qué se utiliza

Qué es Biograstim

Biograstim contiene el principio activo filgrastim. Filgrastim es una proteína producida por biotecnología en una bacteria llamada *Escherichia coli*. Perteneciente a un grupo de proteínas llamado citoquinas y es muy similar a una proteína natural producida por su propio organismo [factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)].

Biograstim estimula la médula ósea (es el tejido donde se fabrican las células sanguíneas) para producir más células sanguíneas, especialmente ciertos tipos de glóbulos blancos. Los glóbulos blancos son importantes porque ayudan a su cuerpo a luchar contra las infecciones.

Para qué se utiliza Biograstim

Su médico le ha recetado Biograstim para ayudar a su cuerpo a fabricar más glóbulos blancos. Su médico le explicará porque esta siendo tratado con Biograstim. Biograstim es útil en diferentes situaciones tales como:

- quimioterapia;
- trasplante de médula ósea;
- neutropenia crónica grave (recuento bajo de glóbulos blancos);
- neutropenia en pacientes con infección por VIH;
- movilización de las células progenitoras de la sangre periférica (para la donación de células progenitoras de la sangre).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Biograstim

No use Biograstim

- si es alérgico al filgrastim o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Biograstim

- si nota tos, fiebre y dificultada para respirar. Esto podría ser consecuencia de un trastorno pulmonar (ver sección 4. “Posibles efectos adversos”);
- si ha padecido anemia las células falciformes (una enfermedad hereditaria que se caracteriza por glóbulos rojos en forma de hoz).
- si tiene dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro. Esto podría ser consecuencia de un trastorno del bazo (ver sección 4. “Posibles efectos adversos”).
- si tiene alteraciones sanguíneas específicas (p. ej. síndrome de Kostman, síndrome mielodisplástico o diferentes tipos de leucemia).
- si tiene osteoporosis. Su médico podría revisar regularmente su densidad ósea.
- si padece cualquier otra enfermedad, especialmente si cree que tiene una infección.

Informe a su médico o enfermero de que está siendo tratado con Biograstim si se está sometiendo a pruebas óseas por imagen.

Durante el tratamiento con Biograstim deberá someterse, regularmente a análisis de sangre para contar el número de neutrófilos y otros glóbulos blancos en su sangre. Esto le indicará a su médico como esta funcionando el tratamiento y si necesita continuar con el.

Uso de Biograstim con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No use Biograstim en las 24 horas previas o subsiguientes a su tratamiento con quimioterapia.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

El uso de Biograstim en mujeres embarazadas no se ha investigado. Por lo tanto, su médico decidirá si es conveniente que no utilice este medicamento.

Se desconoce si filgrastim pasa a la leche materna. Por lo que su médico decidirá si es conveniente que no utilice este medicamento mientras este dando el pecho.

Conducción y uso de máquinas

Si experimenta cansancio, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Biograstim contiene sorbitol y sodio

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Biograstim

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es...

La cantidad de Biograstim que necesita dependerá de su enfermedad y de su peso corporal. Su médico le indicará cuando interrumpir el tratamiento con Biograstim. Es bastante normal tener varios ciclos de tratamiento.

Biograstim y quimioterapia

La dosis habitual es de 0,5 millones de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día. Por ejemplo si pesa 60 kg, su dosis diaria será de 30 millones de unidades (MUI). Normalmente recibirá su primera dosis a partir de las 24 horas siguientes a la finalización de la quimioterapia. Normalmente su tratamiento durará 14 días. Sin embargo en algunos tipos de enfermedades, puede que sea necesario un tratamiento mas largo con una duración cercana a un mes.

Biograstim y trasplante de médula ósea

La dosis inicial habitual es de 1 millón de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día. Por ejemplo si pesa 60 kg su dosis diaria será de 60 millones de unidades (MUI). Normalmente recibirá su primera dosis a partir de las 24 horas siguientes a la finalización de la quimioterapia pero dentro de las 24 horas siguientes a la transfusión de su médula ósea. Su médico entonces le hará análisis de sangre diarios para ver como esta funcionando el tratamiento y encontrar la dosis más adecuada para usted. El tratamiento se interrumpirá cuando sus glóbulos blancos hayan alcanzado un cierto número en su sangre.

Biograstim y neutropenia crónica grave

La dosis inicial habitual esta comprendida entre 0,5 millones de unidades y 1,2 millones de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día como dosis única o dividida en dos dosis. Su medico entonces le hará análisis de sangre para informarle de como esta funcionando el tratamiento y la duración del mismo. En el caso de neutropenia se requiere un tratamiento a largo plazo con Biograstim.

Biograstim y neutropenia en pacientes con infección por VIH

La dosis inicial habitual esta comprendida entre 0,1 millones de unidades y 0,4 millones de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día. Su medico entonces le hará análisis de sangre para informarle de como esta funcionando el tratamiento. En cuanto su número de glóbulos blancos haya vuelto a su valor normal, puede que se reduzca a la frecuencia de dosis a menos de una vez al día. Su medico continuará realizándole análisis de sangre y le recomendará la dosis más adecuada para usted. Para mantener el valor normal de glóbulos blancos en su sangre, puede que sea necesario un tratamiento a largo plazo con Biograstim.

Biograstim y movilización de las células progenitoras de sangre periférica

Si usted es su propio donante de células progenitoras, la dosis habitual es de 0,5 millones de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día. El tratamiento con Biograstim durará al menos 2 semanas y en algunos casos será más largo. Su médico controlará sus valores sanguíneos para establecer cual es el mejor momento para recoger las células progenitoras.

Si es donante de células progenitoras para otra persona, la dosis habitual es de 1 millón de unidades (MUI) por kilogramo de peso corporal al día. El tratamiento con Biograstim durará entre 4 y 5 días.

Forma de administración

Este medicamento se administra por inyección, bien por medio de perfusión intravenosa (IV) (un gotero) o de inyección subcutánea (SC) (en el tejido justo debajo de la piel). Si recibe el tratamiento por vía subcutánea, su médico podrá sugerirle que aprenda a inyectarse usted mismo. Su médico o un enfermero le darán instrucciones de cómo hacerlo. No intente auto-inyectarse sin estas instrucciones. Parte de la información que requiere aparece al final de este prospecto, pero para un tratamiento óptimo de su enfermedad se requiere una estrecha y constante co-operación con su médico.

Si usa más Biograstim del que debe

Si ha utilizado más Biograstim del que debe, póngase en contacto con su médico, o farmacéutico tan pronto como sea posible.

Si olvidó usar Biograstim

No utilice una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Biograstim

Antes de interrumpir el tratamiento con Biograstim, consulte con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos importantes

- Se ha informado de reacciones alérgicas tales como erupción, zonas inflamadas de la piel con picor y reacciones alérgicas graves acompañadas de sensación de debilidad, descenso de la tensión sanguínea, dificultad para respirar o hinchazón de la cara. Si piensa que está teniendo este tipo de reacción, deberá dejar de administrarse Biograstim y buscar ayuda médica inmediatamente.
- Se ha informado de incremento del tamaño del bazo y de rupturas del bazo. En algunos casos la ruptura del bazo tuvo un desenlace mortal. Es importante que consulte inmediatamente a su médico, si experimenta **dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en su hombro izquierdo** ya que puede estar relacionado con un problema de bazo.
- La tos, la fiebre, la dificultad y dolor al respirar pueden ser signo de un efecto adverso pulmonar grave, como neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo, el cual puede ser mortal. Si tiene fiebre o cualquiera de estos síntomas, busque ayuda médica inmediatamente.
- Busque ayuda médica inmediatamente si experimenta alguno o una combinación de los siguientes efectos adversos:
hinchazón que puede estar asociado con orinar con una menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de plenitud abdominal y una sensación general de cansancio. Estos síntomas generalmente se desarrollan muy rápidamente.
Estos pueden ser síntomas de una enfermedad que ocurre poco frecuentemente (que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) llamada “síndrome de fuga capilar” y que puede causar que la sangre se escape de un pequeño vaso sanguíneo hacia otros lugares de su cuerpo y necesite atención médica urgente.
- Si padece anemia de células falciformes, asegúrese de comunicarlo a su médico antes de empezar a utilizar el tratamiento con Biograstim. Se han producido casos de crisis de anemia de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes que estaban usando filgrastim.
- Filgrastim puede producir dolor muscular y óseo como efecto adverso muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas). Pregunte a su médico que medicamentos puede tomar para ayudarle con esto.

Adicionalmente, puede experimentar los siguientes efectos adversos:

En pacientes con cáncer

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- incremento de algunas enzimas del hígado o sanguíneas; aumento del ácido úrico en sangre;
- náuseas; vómitos;
- dolor en el pecho.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza;
- tos; dolor de garganta;
- estreñimiento; pérdida de apetito; diarrea; mucositis, que es una inflamación dolorosa y úlceras en el revestimiento de las membranas mucosas del tracto digestivo;
- pérdida de cabello; erupción;
- cansancio; debilidad generalizada.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- dolor inespecífico.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- trastornos vasculares, que puede causar dolor, enrojecimiento e hinchazón de las extremidades.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- llagas dolorosas, con relieve y de color púrpura en las extremidades, y a veces en cara y cuello, junto con fiebre (Síndrome de Sweet); inflamación de los vasos sanguíneos, a menudo con erupción cutánea;
- empeoramiento de las condiciones reumáticas;
- dolor o dificultad para orinar.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- rechazo de la médula ósea trasplantada;
- descenso transitorio de la tensión sanguínea;
- dolor e hinchazón de las articulaciones, similar a la gota.

En donantes de células progenitoras hematopoyéticas normales

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- aumento del número de glóbulos blancos; disminución del número de plaquetas en sangre, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma;
- dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- incremento de algunas enzimas sanguíneas.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- incremento de algunas enzimas del hígado; aumento del ácido úrico en sangre;
- empeoramiento de las condiciones reumáticas.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- tos; fiebre y dificultad al respirar o tos con sangre.

En pacientes con neutropenia crónica grave

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución del número de glóbulos rojos que puede hacer que se ponga pálido y sentirse cansado o con falta de aliento;
- disminución de los niveles de glucosa en sangre; incremento de algunas enzimas sanguíneas; aumento del ácido úrico en sangre;
- sangrado nasal.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- disminución del número de plaquetas en sangre, lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma;
- dolor de cabeza;
- diarrea;
- aumento del tamaño del hígado;
- pérdida de cabello; inflamación de los vasos sanguíneos, a menudo con erupción cutánea; dolor en el lugar de inyección; erupción;
- pérdida ósea de calcio; dolor en las articulaciones.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- sangre en la orina; proteínas en la orina.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Biograstim

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la jeringa precargada después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No utilice este medicamento si observa turbidez o partículas en el interior.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Biograstim

- El principio activo es filgrastim. Cada ml de solución inyectable o para perfusión contiene 60 millones de unidades internacionales (MUI) (600 microgramos) de filgrastim.

Biograstim 30 MUI/0,5 ml: cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades internacionales [MUI] (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml de solución.

Biograstim 48 MUI/0,8 ml: cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades internacionales [MUI] (480 microgramos) de filgrastim en 0,8 ml de solución.

- Los demás componentes son: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Biograstim es una solución inyectable o para perfusión en una jeringa precargada con o sin dispositivo de seguridad. Biograstim es una solución transparente e incolora. Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml o 0,8 ml de solución.

Biograstim se suministra en envases de 1, 5 o 10 jeringas precargadas o en envases múltiples que contienen 10 jeringas precargadas (2 envases de 5). Puede que no se comercialicen todos los formatos.

Titular de la autorización de comercialización

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

Responsable de la fabricación

Merckle Biotec GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Información para auto-inyectarse

Esta sección contiene información de cómo administrarse a uno mismo una inyección de Biograstim. Es importante que no trate de administrarse una inyección sin haber recibido el curso necesario por su médico o enfermero. Si no está seguro de poder inyectarse o si tiene cualquier duda, consulte a su médico o enfermero.

Cómo auto-inyectarse Biograstim

Deberá inyectarse en el tejido justo bajo la piel. Esto se conoce como inyección subcutánea. La inyección deberá administrarse todos los días aproximadamente a la misma hora.

Equipo necesario para la administración

Para la administración de la inyección subcutánea, se necesita lo siguiente:

- una jeringa precargada de Biograstim,
- algodón o similar con alcohol.

Qué debo hacer antes de administrarme una inyección subcutánea de Biograstim

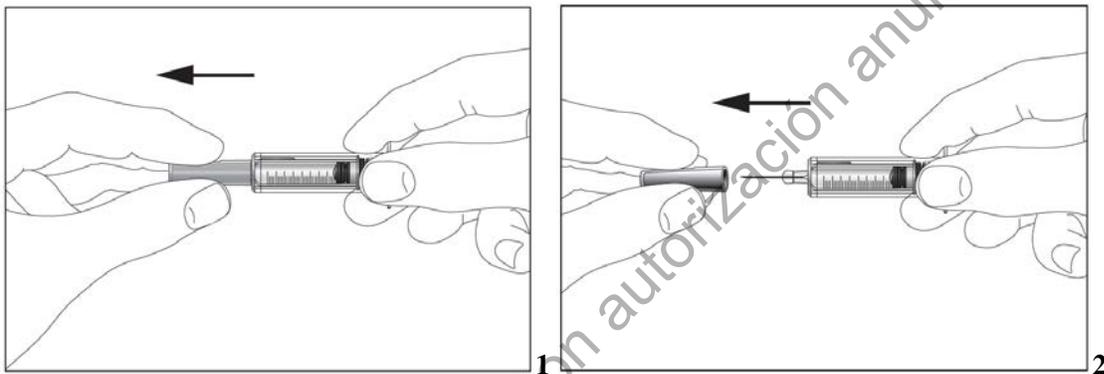
1. Procurar administrar la inyección aproximadamente a la misma hora todos los días.
2. Sacar la jeringa precargada de Biograstim del frigorífico.

3. Comprobar la fecha de caducidad que indica la jeringa precargada (CAD). No usarla si la fecha es superior al último día del mes que aparece.
4. Comprobar la apariencia de Biograstim. Debe ser un líquido transparente e incoloro. Si hay partículas en el interior, no debe utilizarlo.
5. Para una inyección más cómoda, deje reposar la jeringa precargada durante 30 minutos a temperatura ambiente o tome la jeringa precargada con suavidad en sus manos durante unos minutos. No caliente Biograstim de otra manera (por ejemplo, *no* lo caliente en un microondas ni en agua caliente)
6. *No* retire la tapa de la jeringa hasta que este listo para la inyección
7. **Lávese las manos cuidadosamente.**
8. Buscar un lugar cómodo y bien iluminado y colocar todo lo necesario al alcance (la jeringa precargada de Biograstim y el algodón).

Cómo debo preparar mi inyección de Biograstim

Antes de inyectar Biograstim hay que:

1. Coger la jeringa y quitar la cubierta protectora de la aguja suavemente sin inclinarla. Separar tal como se indica en las imágenes 1 y 2. No toque la aguja ni empuje el embolo.

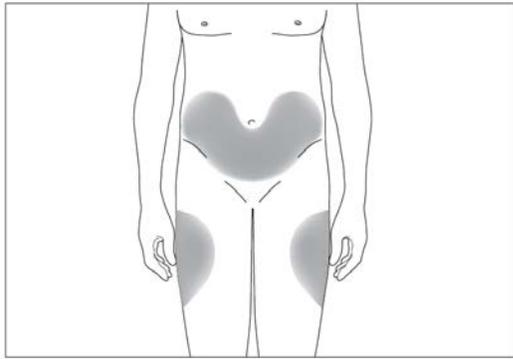


2. Puede aparecer una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. Si hay burbujas, de golpecitos con sus dedos en la jeringa hasta que las burbujas vayan al final de la jeringa. Con la jeringa apuntando hacia arriba extraiga el aire de la jeringa empujando el embolo.
3. La jeringa tiene una escala. Empuje el embolo hasta el número (ml) de la jeringa que corresponde con la dosis de Biograstim prescrita por su medico.
4. Compruebe de nuevo que la dosis de Biograstim es la correcta.
5. Ahora puede utilizar la jeringa precargada.

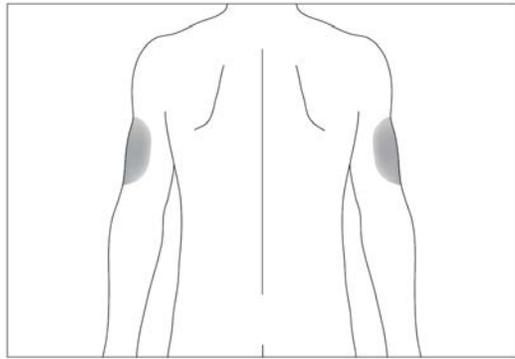
En qué lugar debo poner la inyección

Los sitios más adecuados para la inyección son:

- la parte superior de los muslos; y
- el abdomen, excepto la zona alrededor del ombligo (ver imagen 3).



3



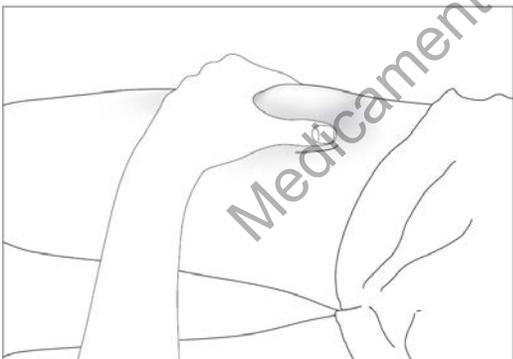
4

Si alguien le administra la inyección también podrá utilizar la parte posterior de sus antebrazos (ver imagen 4)

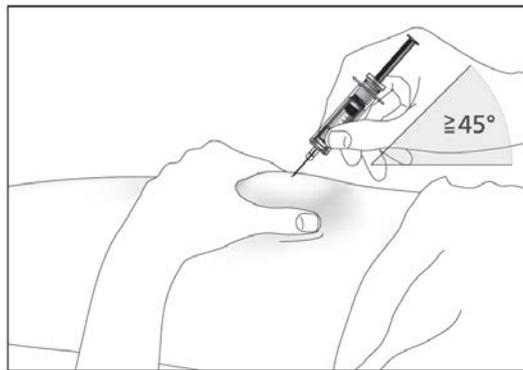
Para evitar el riesgo de dolor en un punto dado es mejor cambiar cada día el lugar de la inyección.

Cómo debo inyectarme

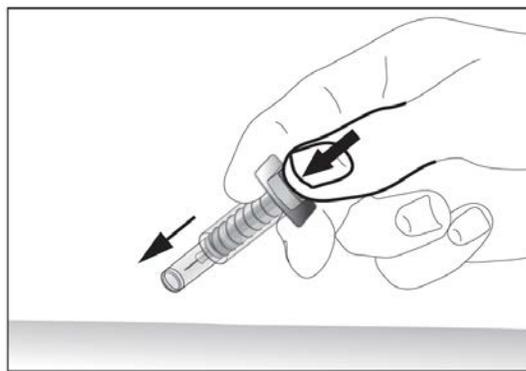
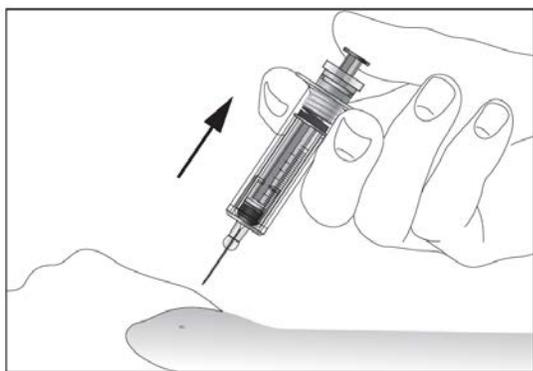
1. Desinfecte el lugar de la inyección usando un algodón con alcohol y pellizcar la piel entre el pulgar y el índice, sin apretar (ver imagen 5).
2. Insertar completamente la aguja en la piel tal como le indicó su enfermero o médico (ver imagen 6).
3. Tirar ligeramente del émbolo para asegurarse de que no se ha pinchado una vena. Si se ve sangre en la jeringa, retirar la aguja e insertarla en otro lugar.
4. Inyectar el líquido lenta y regularmente, manteniendo siempre la piel pellizcada.
5. Inyecte únicamente la dosis prescrita por su médico.
6. Retirar la jeringa del lugar de la inyección mientras mantiene su dedo en el émbolo (ver imagen 7). Oriente la aguja lejos de usted y de los que le rodean y active el dispositivo de seguridad presionando firmemente el émbolo (ver imagen 8). Usted oírá un “click”, lo que confirma la activación del dispositivo de seguridad. La aguja se cubrirá con una funda protectora para que usted no pueda pincharse.



5



6



Recuerde

Si tiene cualquier duda, pida ayuda o consejos a su médico o su enfermero.

Cómo deshacerse de las jeringas usadas

- El dispositivo de seguridad previene las lesiones causadas por pinchazos con la aguja tras el uso, por lo que no se necesitan precauciones especiales de eliminación. Deposite las jeringas con el dispositivo de seguridad según las indicaciones del médico, enfermero o farmacéutico.

8. Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

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

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

Biograstim no debe diluirse con cloruro de sodio. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados a continuación. La dilución de filgrastim puede ser adsorbida por el vidrio y materiales plásticos excepto si se diluye como se menciona a continuación.

Biograstim 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. En pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores de 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 Biograstim 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.

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.