

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zefylti 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada
Zefylti 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zefylti 30 MU/0,5 ml solución inyectable o perfusión en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 60 millones de unidades (MU) (equivalentes a 600 microgramos [µg]) de filgrastim*.

Cada jeringa precargada contiene 30 MU (equivalentes a 300 µg) de filgrastim en 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Zefylti 48 MU/0,5 ml solución inyectable o perfusión en jeringa precargada

Cada ml de solución contiene 96 millones de unidades (MU) (equivalentes a 960 microgramos [µg]) de filgrastim*.

Cada jeringa precargada contiene 48 MU (equivalentes a 480 µg) de filgrastim en 0,5 ml (0,96 mg/ml).

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 0,04 mg de polisorbato 80 (E433) y 50 mg de sorbitol (E420).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión

Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zefylti está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en los pacientes que reciben quimioterapia citotóxica establecida para neoplasias (a excepción de la leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y reducir la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presenten un riesgo elevado de padecer neutropenia grave prolongada.

La eficacia y la seguridad de Zefylti son similares en los adultos y en los niños en tratamiento quimioterápico citotóxico.

Zefylti está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPCs).

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 antecedentes de infecciones graves o recidivantes, la administración prolongada de Zefylti está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

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

4.2 Posología y forma de administración

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-CSFs) y hematología y que disponga de los aparatos de diagnóstico necesarios. Los procedimientos de movilización y aféresis deben de llevarse a cabo en colaboración con un centro de oncología-hematología que con experiencia suficiente en este campo y donde pueda realizarse el seguimiento de las células progenitoras hematopoyéticas de forma adecuada.

Quimioterapia citotóxica establecida

Posología

La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5 μg) /kg/día. La primera dosis de filgrastim deberá administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 $\mu g/m^2/día$ (entre 4 y 8,4 $\mu g/kg/día$).

La dosis diaria de filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de la 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, la posología y las 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 entre 1 y 2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya sobrepasado 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.

Forma de administración

Filgrastim puede administrarse en inyección subcutánea diaria o diluido en glucosa al 5 % en perfusión intravenosa diaria aplicada durante 30 minutos (ver sección 6.6). La vía subcutánea es la preferida en la mayoría de los casos. Existen algunos datos procedentes de un estudio de administración de dosis únicas que indican que la administración por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. La relevancia clínica de este hallazgo en relación con la administración de dosis múltiples no está clara. La elección de la vía de administración debe depender de la situación clínica individual.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

Posología

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

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

Tabla 1: Dosis diaria de filgrastim frente a la respuesta de los neutrófilos

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de Zefylti
$> 1 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 μg)/kg/día
Si el RAN permanece $> 1 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a $< 1 \times 10^9/l$ durante el periodo de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de Zefylti de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	
RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

Forma de administración

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

Para la movilización de PBPCs en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de autotrasplante de PBPC

Posología

La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra en monoterapia para la movilización de PBPC es de 1 MU (10 μg)/kg/día durante un periodo de 5 a 7 días consecutivos. 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 las PBPC tras una quimioterapia mielosupresora es de 0,5 MU (5 μg)/kg/día desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucaféresis en el periodo comprendido entre el aumento de RAN de $< 0,5 \times 10^9/l$ a $> 5 \times 10^9/l$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente la realización de una única leucaféresis. En otras circunstancias, se recomienda la realización de leucaféresis adicionales.

Forma de administración

Uso de filgrastim para la movilización de las PBPC cuando se usa en monoterapia:

Filgrastim puede administrarse como una perfusión subcutánea continua durante 24 horas o como una inyección subcutánea. En perfusiones, filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

Uso de filgrastim para la movilización de las PBPC tras quimioterapia mielosupresora:

Filgrastim se debe administrar mediante inyección subcutánea.

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

Posología

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

Forma de administración

Filgrastim se debe administrar mediante inyección subcutánea.

Pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Posología

Neutropenia congénita: La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día que se puede administrar como dosis única o dividida en varias tomas.

Neutropenia idiopática o cíclica: La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día que se puede administrar en dosis única o dividida en varias tomas.

Ajuste de la dosis: Filgrastim se debe administrar diariamente en inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel por encima de $1,5 \times 10^9/l$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 a 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 $\leq 24 \mu\text{g/kg/día}$. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de $24 \mu\text{g/kg/día}$.

Forma de administración

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Filgrastim se debe administrar mediante inyección subcutánea.

Pacientes con infección por VIH

Posología

Para la recuperación de la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de filgrastim es 0,1 MU (1 µg)/kg/día, administrado diariamente ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel de ($\text{RAN} > 2 \times 10^9/l$). En los ensayos clínicos, más del 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, y se recuperaron de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1 MU (10 µg)/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 30 MU (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el $\text{RAN} > 2 \times 10^9/l$, con una mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el $\text{RAN} > 2 \times 10^9/l$.

Forma de administración

Reversión de la neutropenia o mantenimiento del recuento normal de neutrófilos: filgrastim se debe administrar mediante inyección subcutánea.

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.

Insuficiencia renal

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 neutropenia crónica grave (NCG) y el 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 NCG.

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

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Advertencias y precauciones especiales en todas las indicaciones

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o posterior en pacientes tratados con filgrastim. Se debe suspender la administración de filgrastim de forma definitiva en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No se debe administrar filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Reacciones adversas pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un riesgo mayor. La aparición de síntomas respiratorios como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro en la función

pulmonar, puede ser un indicio preliminar del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En estos casos, se debe suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes tratados con filgrastim y pegfilgrastim. En general, las manifestaciones de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la retirada de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda el control con análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar, que puede ser potencialmente mortal si se retrasa el tratamiento, tras la administración de G-CSF, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que presentan síntomas del síndrome de fuga capilar deben supervisarse estrechamente y recibir el tratamiento sintomático habitual, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

Esplenomegalia y rotura esplénica

Se han notificado casos, en general asintomáticos, de esplenomegalia y rotura esplénica en pacientes y donantes sanos después de la administración de filgrastim. Algunos casos de rotura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, se debe realizar un control minucioso del tamaño del bazo (p. ej., mediante exploración clínica o ecografía). Se debe considerar un diagnóstico de rotura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. La progresión del aumento del tamaño del bazo en los pacientes con NCG disminuyó o cesó al reducir la dosis de filgrastim y solo un 3 % de los pacientes requirieron una esplenectomía.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y pueden también observarse efectos similares en las células no mieloides in vitro.

Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica

La seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica no se conocen todavía. Filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Debe ponerse especial cuidado en distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de la leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Debido a los pocos datos disponibles sobre seguridad y eficacia en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes < 55 años con LMA de novo y buena citogenética (t[8;21], t[15;17] e inv[16]).

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia en pacientes tratados con filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar de forma cuidadosa, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollen trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 x 10⁹/l), se debe valorar la posibilidad de interrumpir de manera temporal el tratamiento con filgrastim o de reducir su dosis.

Leucocitosis

Se han observado recuentos leucocitarios de 100 x 10⁹/l o superiores en menos del 5 % de los

pacientes con cáncer tratados con filgrastim en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día). No se ha notificado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera un nivel de $50 \times 10^9/l$ después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con filgrastim. No obstante, durante el periodo de administración de filgrastim para la movilización de PBPC, se debe suspender o reducir la dosis de filgrastim si el recuento de leucocitos aumenta hasta $> 70 \times 10^9/l$.

Inmunogenicidad

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

Aortitis

Se ha notificado aortitis después de la administración de G-CSF en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante TC y normalmente remitió tras la retirada de G-CSF. Ver también la sección 4.8.

Advertencias y precauciones especiales relacionadas con las comorbilidades

Precauciones especiales en enfermedades de células falciformes o con rasgo de células falciformes

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con enfermedad de células falciformes o con rasgo de células falciformes tratados con filgrastim. El médico debe tener cuidado al prescribir filgrastim en pacientes con enfermedad de células falciformes o con rasgo de células falciformes.

Osteoporosis

El control de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes con enfermedad ósea osteoporótica subyacente y que reciban tratamiento continuado con filgrastim durante más de 6 meses.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Filgrastim no se debe utilizar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas posológicas establecidas.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

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

Efecto de la quimioterapia en los eritrocitos y trombocitos

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no impide la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia mielosupresora. Debido a la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (p. ej., dosis completas de acuerdo con el protocolo prescrito), el paciente puede estar expuesto a un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por ello, es recomendable realizar controles periódicos del recuento plaquetario y del hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se

administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida para producir trombocitopenia grave.

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

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

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

Otras precauciones especiales

Aún no se conoce el efecto de 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 de forma ocasional trastornos vasculares, incluidas enfermedades venooclusivas y alteraciones del volumen de fluidos, en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante.

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) y muertes en pacientes tratados con G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea (ver las secciones 4.8 y 5.1).

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con el factor de crecimiento se ha asociado con gammagrafías óseas anormales transitorias. Esto se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de dichas pruebas.

Precauciones especiales en pacientes con movilización de PBPC

Movilización

No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente y las pruebas de laboratorio de las células CD34⁺ muestran que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Por tanto, es difícil recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe considerarse en relación con los objetivos globales del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

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

Algunos agentes citotóxicos muestran una especial toxicidad sobre el reservorio progenitor hematopoyético y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes como el melfalán, la carmustina (BCNU) y el carboplatino, cuando se administran durante

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 eficaz en la movilización de las células progenitoras. Cuando se contemple la posibilidad de realizar un trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, debe prestarse especial atención al número de células progenitoras movilizadas antes de administrar altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según los criterios citados anteriormente, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la metodología utilizada en cada caso y, por lo tanto, deben interpretarse con precaución las recomendaciones numéricas basadas en los estudios realizados en otros laboratorios.

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

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2 \times 10^6$ células CD34⁺/kg se basa en las experiencias publicadas que tuvieron como resultado una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen correlacionarse con una recuperación más rápida y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

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

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

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

Después de la administración de filgrastim y de los procedimientos de leucoféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/l) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se notificaron dos casos con plaquetas < 50 x 10⁹/l que se atribuyeron al procedimiento de leucoféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucoféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucoféresis tengan plaquetas < 100 x 10⁹/l; en general, no se recomienda realizar aféresis si el recuento de plaquetas es < 75 x 10⁹/l.

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

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

Precauciones especiales para los receptores de las PBPC alogénicas movilizadas con filgrastim

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el receptor

(EICR) aguda o crónica que el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

Filgrastim no se debe administrar a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o muestren evidencia de evolución leucémica.

Hemograma

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

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

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

Se ha observado una baja frecuencia (aproximadamente el 3 %) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en los pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos que recibieron tratamiento con filgrastim. Esta observación solo 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 el 12 % de los pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales en condiciones basales presentaron posteriormente anomalías, incluida una monosomía 7, en las evaluaciones repetidas sistemáticas. No está claro en la actualidad si el tratamiento a largo plazo de los pacientes con NCG los predispone a sufrir anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuarles exámenes morfológicos y citogenéticos 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.

La hematuria fue frecuente y se observó proteinuria en un pequeño número de pacientes, por lo que es necesario efectuar análisis periódicos de la orina para vigilar estas complicaciones.

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

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Hemograma

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

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

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

Infecciones y tumores malignos causantes de mielosupresión

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

Excipientes

Sorbitol (E420)

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

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

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada, es decir, está prácticamente «exento de sodio».

Polisorbato 80 (E433)

Este medicamento contiene 0,02 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

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 laquimioterapia 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 hay datos o estos son escasos relativos al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos sujetos a múltiples elevados de las dosis de exposición clínica y en la presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). En la literatura médica hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada.

No se recomienda el uso de filgrastim durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

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

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. Se pueden producir mareos tras la administración de filgrastim (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que se pueden producir durante el tratamiento con filgrastim incluyen: reacción anafiláctica, acontecimientos adversos pulmonares graves (p. ej., neumonía intersticial y SDRA), síndrome de fuga capilar, esplenomegalia grave/rotura esplénica, transformación hacia síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, EICR en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de médula ósea o un trasplante de células progenitoras de sangre periférica y crisis de células falciformes en pacientes con enfermedad de células falciformes.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son pirexia, dolor músculo esquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico músculo esquelético y/o cervicalgia), anemia, vómitos y náuseas. En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de la siguiente tabla describen las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y las comunicaciones espontáneas. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se organizan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección urinaria		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia ^e	Esplenomegalia ^a Hemoglobina disminuida ^e	Leucocitosis ^a	Rotura esplénica ^a Anemia de células falciformes con crisis Hematopoyesis extramedular
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad Hipersensibilidad al medicamento ^a Enfermedad del injerto contra el receptor ^b	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido ^e Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia Ácido úrico elevado en sangre	Glucosa disminuida en sangre Pseudogota ^a (condrocalcinosis por pirofosfato) Alteraciones del volumen de los líquidos
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a	Mareo Hipoestesia Parestesia		
Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión	Enfermedad venooclusiva ^d	Síndrome de fuga capilar ^a Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos ^a Dolor orofaríngeo ^{a,c} Epistaxis	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Fallo respiratorio ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración pulmonar ^a Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^{a, c} Vómitos ^{a,e} Náuseas ^a	Dolor oral Estreñimiento ^e		

Clasificación de órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)
Trastornos hepatobiliares		Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada Gammaglutamiltransferasa elevada	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia ^a	Erupción ^a Eritema	Erupción maculopapular	Vasculitis cutánea ^a Síndrome de Sweets (dermatosis neutrófila aguda febril)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^c	Espasmos musculares	Osteoporosis	Densidad ósea disminuida Exacerbación de la artritis reumatoide
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefritis Anormalidad de la orina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Pirexia	Dolor torácico ^a Dolor ^a Astenia ^a Malestar ^c Edema periférico ^c	Reacción en la zona de inyección	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción a la transfusión ^c		

^a Ver sección c (Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

^b Se han notificado casos de EICR y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de médula ósea (ver sección c).

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético y/o cervicalgia.

^d Los casos se observaron en la experiencia poscomercialización en pacientes que se sometieron a un trasplante de médula ósea o a la movilización de PBPC.

^e Reacciones adversas con mayor incidencia en pacientes tratados con filgrastim en comparación con placebo y relacionados con las secuelas del tumor maligno subyacente o la quimioterapia citotóxica.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión durante el tratamiento inicial o posterior. En general, estas reacciones fueron más frecuentes tras la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas reaparecieron tras la readministración del fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con filgrastim en aquellos pacientes que experimenten alguna reacción alérgica grave.

Acontecimientos adversos pulmonares

En los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización se han notificado acontecimientos adversos pulmonares, que incluyen enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar que evolucionaron hacia fallo respiratorio o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que pueden llegar a ser mortales (ver sección 4.4).

Esplenomegalia y rotura esplénica

Se han notificado casos de esplenomegalia y rotura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de rotura esplénica fueron mortales (ver sección 4.4).

Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos se produjeron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

Vasculitis cutánea

Se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes que reciben filgrastim. Se ha notificado vasculitis cutánea con el uso prolongado del medicamento en el 2% de los pacientes con NCG.

Leucocitosis

Se observó leucocitosis (glóbulos blancos [GB] $> 50 \times 10^9/l$) en el 41% de los donantes sanos y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) después de la administración de filgrastim y se observó leucoféresis en el 35% de los donantes (ver sección 4.4).

Síndrome de Sweet

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

Pseudogota (condrocalcinosis por pirofosfato)

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

EICR

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

Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65

años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (> 18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con NCG que reciben tratamiento crónico con filgrastim.

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 [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han establecido los efectos de la sobredosis de filgrastim. La interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes en el plazo de 1-2 días y de una normalización en el plazo de 1-7 días.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Zeflyti 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>.

El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Zeflyti 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 muestra 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 a 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

periodo 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 mostró indicios de un aumento del riesgo de EICR, 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 EICR, 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 EICR aguda, EICR crónica ni mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

Tabla 3: Riesgo relativo (IC del 95%) de EICR y MRT tras el tratamiento con G-CSF después de un trasplante de médula ósea

Riesgo relativo (IC del 95%) de EICR y MRT tras el tratamiento con G-CSF después de un trasplante de médula ósea					
Publicación	Periodo de estudio	N	EICR aguda de grado II-IV	EICR crónica	MRT
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 periodo; 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 periodo.

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

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

El empleo de filgrastim en pacientes, tanto niños como adultos, con 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El aclaramiento de filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, tras su administración subcutánea e intravenosa. La semivida de eliminación de filgrastim 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Filgrastim se ha estudiado en ensayos de toxicidad a dosis repetidas de hasta 1 año de duración que han revelado cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas, incluidos aumentos en el recuento de leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea, granulocitopoyesis extramedular y aumento del tamaño del bazo. Todos estos cambios han revertido tras la interrupción del tratamiento.

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

Según los datos obtenidos a partir de otros productos de filgrastim similares al producto de referencia, se observaron hallazgos comparables, además de un incremento de las malformaciones fetales a 100 µg/kg/día, una dosis tóxica materna que equivale a una exposición sistémica de aproximadamente 50-90 veces la exposición observada en los pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. En este estudio, la concentración máxima sin efecto adverso observado para la toxicidad embriofetal fue de 10 µg/kg/día, la cual equivale a una exposición sistémica de aproximadamente entre 3 y 5 veces la exposición observada en los pacientes tratados con la dosis clínica.

En ratas preñadas, no se ha observado toxicidad materna ni fetal a dosis de hasta 575 µg/kg/día. La crías de las ratas que recibieron filgrastim durante el periodo perinatal y los periodos de lactancia presentaron retraso en la diferenciación externa y retraso en el crecimiento (≥ 20 µg/kg/día) y una ligera reducción de la tasa de supervivencia (100 µg/kg/día).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio
Sorbitol (E420)
Polisorbato 80 (E433)
Agua para preparaciones inyectables
Nitrógeno gaseoso

6.2 Incompatibilidades

La solución inyectable de Zefylti no debe diluirse en solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).

El filgrastim diluido puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, a menos que se diluya en una solución de glucosa 50 mg/ml (5%) (ver sección 6.6).

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

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2°C 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°C 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 y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Durante su periodo de validez y con fines de uso ambulatorio, el paciente puede sacar el producto de la nevera y conservarlo a temperatura ambiente (no superior a 25 °C) durante un único periodo de hasta 72 horas. Una vez transcurrido este periodo, el medicamento no debe volver a guardarse en la nevera y debe eliminarse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La jeringa precargada es de vidrio de tipo I y tiene una aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada en el extremo y marcaciones impresas para graduaciones de 0,1 ml a 1 ml (graduaciones mayores a 0,1 ml y menores a 0,025 ml hasta 1 ml).

Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución.

Zefylti está disponible en envases unitarios que contienen 1 jeringa precargada y 5 jeringas precargadas, con o sin protector de seguridad de la aguja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Dilución antes de la administración (opcional)

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

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

Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU/ml (15 µg/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 MU (300 µg), deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana de 200 mg/ml (al 20%) F. Eur.

Diluido en glucosa al 5%, es compatible con el vidrio y el polipropileno.

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

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

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

La jeringa precargada sin protector de seguridad de la aguja debe administrarse bajo la supervisión de un médico.

Eliminación

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

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague,
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1899/001
EU/1/24/1899/002
EU/1/24/1899/003
EU/1/24/1899/004
EU/1/24/1899/005
EU/1/24/1899/006
EU/1/24/1899/007
EU/1/24/1899/008

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

Fecha de la primera autorización: 12 February 2025

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 <https://www.ema.europa.eu>.

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

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, Sangareddy District,
Telangana, Hyderabad - 502329,
India

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

APL Swift Services Malta Ltd. HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada 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 titular de la autorización de comercialización (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).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zefylti 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada
filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada de 0,5 ml contiene 30 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Acetato sódico, polisorbato 80 (E433), sorbitol (E420), gas nitrógeno y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable/perfusión

1 jeringa precargada con protector de seguridad de la aguja.
5 jeringas precargadas con protector de seguridad de la aguja.
1 jeringa precargada sin protector de seguridad de la aguja.
5 jeringas precargadas sin protector de seguridad de la aguja.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Uso subcutáneo o intravenoso.
No agitar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado. No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

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**

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague ,
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1899/001
EU/1/24/1899/002
EU/1/24/1899/003
EU/1/24/1899/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zefylti 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

JERINGA PRECARGADA CON PROTECTOR PARA LA AGUJA

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

Zefyalti 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión
filgrastim
Uso SC/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zefylti 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada
filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml contiene 48 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Acetato sódico, polisorbato 80 (E433), sorbitol (E420), gas nitrógeno y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable/perfusión

1 jeringa precargada con protector de seguridad de la aguja.
5 jeringas precargadas con protector de seguridad de la aguja.
1 jeringa precargada sin protector de seguridad de la aguja.
5 jeringas precargadas sin protector de seguridad de la aguja.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Uso subcutáneo o intravenoso.
No agitar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado. No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

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**

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague,
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1899/005
EU/1/24/1899/006
EU/1/24/1899/007
EU/1/24/1899/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zefylti 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

JERINGA PRECARGADA CON PROTECTOR PARA LA AGUJA

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

Zefyalti 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión
filgrastim
Uso SC/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Zefylti 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada Zefylti 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada filgrastim

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 aunquetengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se tratade efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zefylti y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zefylti
3. Cómo usar Zefylti
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zefylti
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zefylti y para qué se utiliza

Zefylti es un factor de crecimiento de glóbulos blancos (factor estimulante de las colonias de granulocitos) y pertenece a un grupo de medicamentos llamados citocinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de manera natural en el cuerpo, pero también pueden producirse usando ingeniería genética para su uso como medicamento. Zefylti funciona haciendo que la médula ósea produzca más glóbulos blancos.

Una reducción en el número de glóbulos blancos (neutropenia) se puede producir por varias razones y hace que su cuerpo sea menos eficaz a la hora de combatir las infecciones. Zefylti estimula la médula ósea para que produzca nuevos glóbulos blancos rápidamente.

Zefylti se puede utilizar:

- para aumentar el número de glóbulos blancos tras el tratamiento con quimioterapia para ayudar a prevenir infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un trasplante de médula ósea para ayudar a prevenir infecciones;
- antes de la quimioterapia a dosis altas para hacer que la médula ósea produzca más células madre, que pueden ser recogidas y devueltas a su organismo después del tratamiento. Estas células se pueden recoger de usted o de un donante. Las células madre volverán entonces a la médula ósea y producirán células sanguíneas;
- para aumentar el número de glóbulos blancos si presenta neutropenia crónica grave para ayudar a prevenir infecciones;
- para ayudar a reducir el riesgo de infecciones en pacientes con infección avanzada por el VIH.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zefylti

No use Zefylti

- si es alérgico al filgrastim o a alguno 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 Zefylti.

Informe a su médico antes de empezar el tratamiento si tiene:

- anemia de células falciformes, ya que este medicamento puede causar crisis de células falciformes;
- osteoporosis (enfermedad ósea).

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con Zefylti si:

- tiene signos repentinos de alergia, tales como erupción, picor o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias o problemas al respirar, ya que podrían ser signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad);
- presenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o si nota que orina con menor frecuencia de lo habitual (glomerulonefritis);
- presenta dolor en la parte superior izquierda del vientre (dolor abdominal), dolor debajo de la caja torácica izquierda o en el extremo izquierdo del hombro (estos pueden ser síntomas de un bazo agrandado [esplenomegalia] o una posible rotura del bazo);
- nota sangrados o cardenales inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas en sangre [trombocitopenia], con una capacidad reducida de la sangre para coagularse);

La inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta la sangre del corazón al cuerpo) se ha observado en raras ocasiones en pacientes con cáncer y donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados. Informe a su médico si presenta estos síntomas.

Pérdida de respuesta a filgrastim

Si experimenta una pérdida de respuesta o si no se consigue mantener la respuesta al tratamiento con filgrastim, su médico investigará las causas incluyendo si ha desarrollado anticuerpos que puedan neutralizar la actividad de filgrastim.

Puede que su médico quiera hacerle un seguimiento minucioso, ver sección 4 del prospecto.

Si usted es un paciente con neutropenia crónica grave, puede estar en riesgo de desarrollar cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico [SMD]). Hable con su médico acerca de los riesgos de desarrollar cáncer de la sangre y de las pruebas que se deben realizar. Si desarrolla o es probable que desarrolle cáncer de la sangre, no debe utilizar Zefylti a menos que lo indique su médico.

Si usted es un donante de células madre, debe tener entre 16 y 60 años de edad.

Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan los glóbulos blancos

Zefylti pertenece a un grupo de medicamentos que estimula la producción de glóbulos blancos. Su médico debe registrar siempre el producto exacto que esté utilizando.

Otros medicamentos y Zefylti

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

Embarazo y lactancia

Zefylti no ha sido estudiado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

No se recomienda Zefylti durante el embarazo.

Es importante que informe a su médico si usted:

- está embarazada o en periodo de lactancia;
- cree que podría estar embarazada; o
- tiene intención de quedarse embarazada.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Zefylti, informe a su médico. A menos que su médico le indique lo contrario, debe dejar de dar el pecho si utiliza Zefylti.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Zefylti sobre su capacidad para conducir y usar máquinas es pequeña. Este medicamento puede producir mareos. Es aconsejable esperar y ver cómo se siente tras la administración del medicamento antes de conducir o manejar maquinaria.

Zefylti contiene sodio

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

Zefylti contiene polisorbato 80 (E433)

Este medicamento contiene 0,02 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si padece alguna alergia conocida.

Zefylti contiene sorbitol (E420)

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol (E420) en cada ml.

El sorbitol (E420) es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, usted (o su hijo) no deben recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que puede causar efectos adversos graves.

Consulte con su médico antes de recibir este medicamento si usted (o su hijo) padecen IHF o si su hijo no puede tomar alimentos o bebidas dulces porque les produce mareos, vómitos o efectos desagradables como hinchazón, calambres en el estómago o diarrea.

3. Cómo usar Zefylti

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

¿Cómo se administra Zefylti y cuánto debo tomar?

Zefylti se administra por lo general una vez al día como una inyección en el tejido justo debajo de la piel (conocida como inyección subcutánea). También se puede administrar una vez al día como una

inyección lenta en la vena (conocida como perfusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Zefylti que debe tomar.

Pacientes con trasplante de médula ósea después de la quimioterapia:

Normalmente recibirá su primera dosis de Zefylti al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después de recibir su trasplante de médula ósea.

A usted o a las personas que le atienden se les puede enseñar a administrar inyecciones subcutáneas para que pueda continuar el tratamiento en su casa. Sin embargo, no debe intentarlo a menos que su profesional sanitario le haya entrenado de forma adecuada.

¿Cuánto tiempo tengo que tomar Zefylti?

Tendrá que tomar Zefylti hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le realizarán análisis de sangre periódicos para supervisar el número de glóbulos blancos en su cuerpo. Su médico le indicará cuanto tiempo necesita tomar Zefylti.

Uso en niños

Zefylti se utiliza para tratar a niños que están recibiendo quimioterapia o que presentan un recuento de glóbulos blancos bajo (neutropenia) grave. La dosis administrada a los niños que están recibiendo quimioterapia es la misma que para los adultos.

Si usa más Zefylti del que debe

No aumente la dosis que le ha recetado su médico. Si cree que se ha inyectado más de lo debido, póngase en contacto con el médico lo antes posible.

Si olvidó usar Zefylti

Si ha olvidado una inyección, o si se inyectó menos dosis, contacte con su médico tan pronto como sea posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. 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.

Informe al médico inmediatamente durante el tratamiento:

- si experimenta una reacción alérgica, incluida debilidad, caída de la presión arterial, dificultad para respirar, hinchazón de la cara (anafilaxia), erupción cutánea, erupción cutánea con picor (urticaria), hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema) y falta de aliento (disnea);
- si experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar (disnea), ya que puede ser un signo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA);
- si experimenta daño renal (glomerulonefritis). Se ha observado daño renal en pacientes que recibían filgrastim. Contacte con su médico inmediatamente si observa hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón, o nota que orina con menor frecuencia de lo habitual;
- si experimenta alguno o una combinación de los siguientes efectos adversos:
 - hinchazón que puede estar asociada 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 rápidamente.

Estos pueden ser síntomas de una enfermedad 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 experimenta una combinación de los siguientes síntomas:
 - fiebre, escalofríos o sensación de mucho frío, frecuencia cardíaca alta, confusión o desorientación, dificultad para respirar, dolor extremo o malestar y piel húmeda o sudorosa. Estos podrían ser síntomas de una afección llamada “sepsis” (también llamada “intoxicación sanguínea”), una infección grave con respuesta inflamatoria de todo el cuerpo que puede ser potencialmente mortal y requiere atención médica urgente;
- si experimenta dolor en la parte superior izquierda del vientre (dolor abdominal), dolor en el lado inferior izquierdo de la caja torácica o dolor en el extremo del hombro, ya que se podría tratar de algún problema con su bazo (agrandamiento del bazo [esplenomegalia] o rotura del bazo);
- si está siendo tratado por neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico le realizará análisis de orina periódicos si experimenta este efecto adverso o si se encuentran proteínas en su orina (proteinuria).

Un efecto adverso frecuente del uso de filgrastim es dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético), que se puede remediar tomando medicamentos habituales para aliviar el dolor (analgésicos). En los pacientes sometidos a un trasplante de células madre o de médula ósea, puede aparecer enfermedad del injerto contra el receptor (EICR). Esta es una reacción de las células del donante contra el paciente que recibe el trasplante; los signos y síntomas incluyen erupciones en las palmas de las manos o las plantas de los pies, y úlceras y llagas en la boca, intestino, hígado, piel, ojos, pulmones, vagina y articulaciones.

En donantes sanos de células madre se puede observar un incremento de los glóbulos blancos (leucocitosis) y una disminución de las plaquetas que puede reducir la capacidad de su sangre para coagularse (trombocitopenia). Estos efectos serán vigilados por su médico.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución de las plaquetas, lo que reduce la capacidad de la sangre de coagularse (trombocitopenia)
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- dolor de cabeza
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- pérdida o debilitamiento del cabello inusual (alopecia)
- cansancio (fatiga)
- irritación e hinchazón del revestimiento del tubo digestivo que va de la boca al ano (inflamación de la mucosa)
- fiebre (pirexia)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- inflamación de los pulmones (bronquitis)
- infección del tracto respiratorio superior
- infección del tracto urinario
- apetito disminuido
- problemas para dormir (insomnio)
- mareos
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- tensión arterial baja (hipotensión)
- tensión arterial alta (hipertensión)

- tos
- tos con sangre (hemoptisis)
- dolor en la boca y garganta (dolor orofaríngeo)
- hemorragia nasal (epistaxis)
- estreñimiento
- dolor oral
- aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia)
- erupción
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- calambre muscular
- dolor al orinar (disuria)
- dolor en el pecho
- dolor
- debilidad generalizada (astenia)
- sensación de malestar (malestar general)
- hinchazón en manos y pies (edema periférico)
- aumento de ciertas enzimas en la sangre
- cambios en el análisis bioquímico de la sangre
- reacción a la transfusión

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- aumento de los glóbulos blancos de la sangre (leucocitosis)
- reacción alérgica (hipersensibilidad)
- rechazo del trasplante de médula ósea (enfermedad del injerto contra el receptor)
- niveles altos de ácido úrico en la sangre, que pueden causar gota (hiperuricemia) (ácido úrico elevado en sangre)
- daño hepático causado por el bloqueo de las pequeñas venas del hígado (enfermedad venooclusiva)
- los pulmones no funcionan como deberían causando falta de aliento (insuficiencia respiratoria)
- hinchazón o fluido en los pulmones (edema pulmonar)
- inflamación de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial)
- radiografías anormales de los pulmones (infiltración pulmonar)
- sangrado de los pulmones (hemorragia pulmonar)
- falta de absorción de oxígeno en los pulmones (hipoxia)
- erupción cutánea irregular (erupción maculopapular)
- enfermedad que hace que los huesos pierdan densidad haciéndolos más débiles, más frágiles y propensos a romperse (osteoporosis)
- reacción en la zona de inyección

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- dolor intenso en los huesos, pecho, intestinos o articulaciones (anemia de células falciformes con crisis)
- reacciones alérgicas repentinas y que pueden poner en peligro la vida (reacción anafiláctica)
- hinchazón y dolor en las articulaciones, similar a la gota (pseudogota)
- un cambio en la forma en que su cuerpo regula los fluidos corporales que puede resultar en hinchazón (alteraciones del volumen de fluidos)
- inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)
- úlceras dolorosas, inflamadas y de color rojo oscuro en las extremidades y, a veces, en la cara y el cuello que cursan con fiebre (síndrome de Sweet)
- empeoramiento de la artritis reumatoide
- cambios inusuales en la orina
- disminución de la densidad ósea

- inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2
- formación de células sanguíneas fuera de la médula ósea (hematopoyesis extramedular)

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 [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zefylti

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 y transportar refrigerado (entre 2°C y 8 °C). No congelar. Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Durante su periodo de validez y con fines de uso ambulatorio, el paciente puede sacar el producto de la nevera y conservarlo a temperatura ambiente (no superior a 25 °C) durante un único periodo de hasta 72 horas. Una vez transcurrido este periodo, el medicamento no debe volver a guardarse en la nevera y debe eliminarse.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. 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 Zefylti

- Zefylti 30 MU/0,5 ml solución inyectable o perfusión: cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades (MU), 300 µg de filgrastim en 0,5 ml (correspondientes a 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 MU/0,5 ml solución inyectable o perfusión: cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades (MU), 480 µg de filgrastim en 0,5 ml (correspondientes a 0,96 mg/ml).
- Los demás componentes son acetato de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80 (E433), gas nitrógeno y agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2 «Zefylti contiene sorbitol (E420), polisorbato 80 (E433) y sodio»

Aspecto del producto y contenido del envase

Zefylti es una solución transparente incolora o ligeramente amarillenta para inyección o perfusión en una jeringa precargada de vidrio con una aguja de inyección (acero inoxidable) con protector de aguja y sin protector de seguridad de aguja.

Zefylti está disponible en envases que contienen 1 y 5 jeringas precargadas (con y sin protector de seguridad de la aguja). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague,
República Checa

Responsable de la fabricación

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Česká republika
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Danmark
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Deutschland
PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

Eesti
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ελλάδα
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

España
Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: +34 91 630 86 45

France
ARROW GENERIQUES
Phone: + 33 4 72 72 60 72

Lietuva
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Luxembourg/Luxemburg
Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Malta
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Nederland
Aurobindo Pharma B.V.
Phone: +31 35 542 99 33

Norge
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Österreich
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Polska
Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
Phone: +48 22 311 20 00

Portugal
Generis Farmaceutica S. A
Phone: +351 21 4967120

Hrvatska

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ireland

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ísland

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Phone: +39 02 9639 2601

Κύπρος

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Latvija

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

România

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Slovenija

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Slovenská republika

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Suomi/Finland

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Sverige

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Fecha de la última revisión de este prospecto 09/2025

Otras fuentes de información

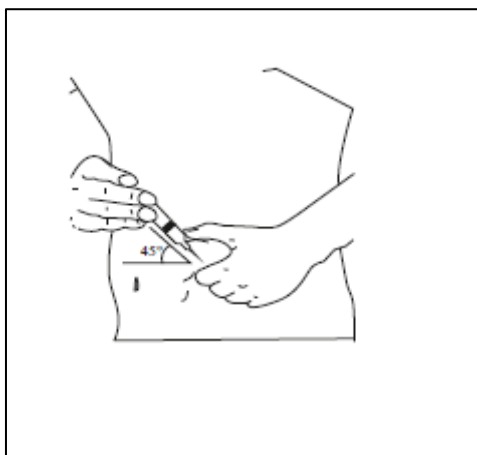
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Instrucciones sobre cómo administrarse la inyección

En esta sección encontrará información sobre cómo administrarse usted mismo Zefylti. Es importante que no intente administrarse usted mismo la inyección, a menos que el médico o el enfermero le hayan enseñado a hacerlo. Zefylti se suministra con un protector de seguridad para la aguja, y el médico o el enfermero le mostrarán cómo utilizarlo. Si no está seguro de querer administrarse la inyección o tiene alguna duda, consulte al médico o a al enfermero.

1. Lávese las manos.
2. Retire la jeringa del envase y saque el capuchón protector de la aguja de inyección. Las jeringas están provistas de marcas de calibración para permitir un uso parcial en caso necesario. Cada marca de calibración corresponde a un volumen de 0,025 ml. Si es necesario el uso parcial de una jeringa, retire la solución no deseada antes de la inyección.
3. Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada (EXP). No la utilice si la fecha es posterior al último día del mes indicado.
4. Compruebe el aspecto del Zefylti. Debe ser un líquido transparente e incoloro. Si presenta algún cambio de color, enturbiamiento o partículas, no debe utilizarlo.
5. Limpie la piel en el lugar de la inyección con una gasa con alcohol.
6. Pellizque la piel entre el pulgar y el índice para formar un pliegue.
7. Inserte la aguja en el pliegue cutáneo con una acción rápida y firme.



8. Manteniendo la piel pellizcada, presione el émbolo lenta y uniformemente hasta que se haya administrado toda la dosis y no se pueda presionar más el émbolo. No libere la presión sobre el émbolo.
9. Después de inyectar el líquido, retire la jeringa de su piel mientras mantiene presión sobre el émbolo y luego suelte su piel.
10. Suelte el émbolo. El protector de seguridad de la aguja se desplazará rápidamente hasta cubrir la aguja.
11. Elimine todo el producto no utilizado o el material de desecho. Utilice cada jeringa para una sola inyección.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

La solución debe examinarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Antes de utilizarla, inspeccione la jeringa y utilícela solo si está íntegra y no presenta grietas, ni ningún signo de rotura, el protector de la aguja está intacto y bien fijado, y la aguja no está al descubierto ni doblada.

La exposición ocasional a temperaturas de congelación no afecta de forma negativa a la estabilidad de Zefylti.

Las jeringas Zefylti son para un solo uso.

Dilución antes de la administración (opcional)

Zefylti se puede diluir, si es necesario, en una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %). Zefylti no debe diluirse con soluciones de cloruro sódico.

No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales $< 0,2$ MU/ml (2 μ g/ml).

Para los pacientes que reciben tratamiento con filgrastim diluido a concentraciones $< 1,5$ MU/ml (15 μ g/ml), debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml.

Ejemplo: si el volumen final es de 20 ml, las dosis totales de filgrastim inferiores a 30 MU (300 μ g), deben administrarse con 0,2 ml de una solución de albúmina sérica humana de 200 mg/ml (20%). F. Eur.

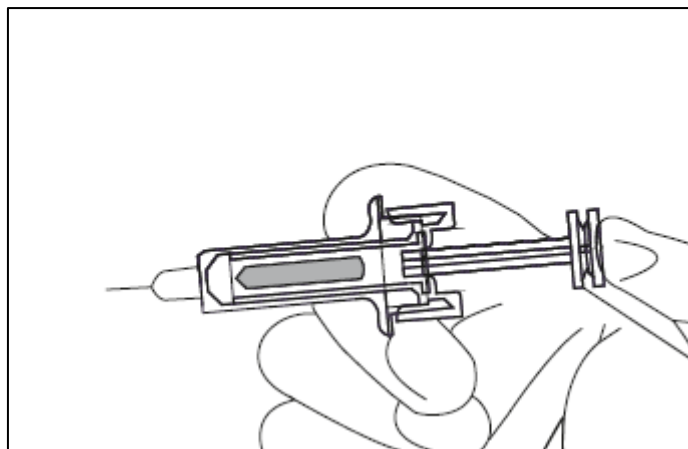
Diluido en una solución de glucosa de 50 mg/ml (5%), el filgrastim es compatible con el vidrio y el polipropileno.

Tras la dilución: se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida para perfusión durante 24 horas a una temperatura comprendida entre 2°C y 8°C. Respecto al punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el tiempo de conservación y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a una temperatura comprendida entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

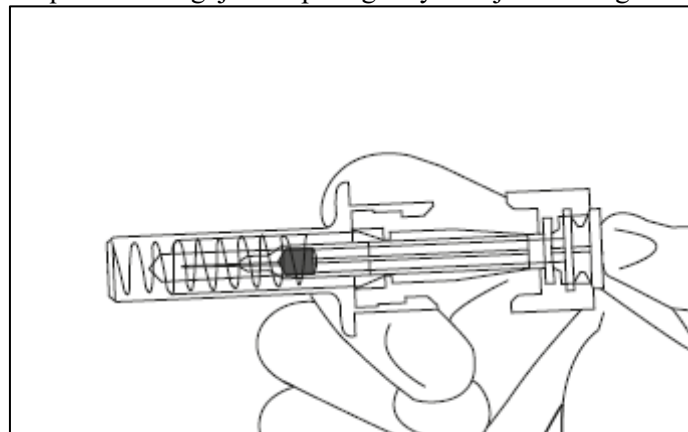
Uso de la jeringa precargada con protector de aguja pasivo UltraSafe

La jeringa precargada lleva incorporado un protector de aguja UltraSafe antipinchazos. Cuando manipule la jeringa precargada, ponga las manos detrás de la aguja.

1. Aplique la inyección de acuerdo con la técnica descrita más arriba.
2. Presione el émbolo mientras sujeta la lengüeta hasta que se haya administrado la dosis completa. El protector pasivo de la aguja NO se activará, a menos que se haya administrado TODA la dosis.



3. Retire la jeringa de su piel, luego suelte el émbolo y permita que la aguja se mueva hacia arriba hasta que toda la aguja esté protegida y encaje en su lugar.



Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales de desecho, se realizará de acuerdo con la normativa local.