

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ZARXIO de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de ZARXIO.

Inyección de ZARXIO® (filgrastim-sndz), para uso subcutáneo o intravenoso

Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2015

ZARXIO (FILGRASTIM-SNDZ) ES BIOSIMILAR* A NEUPOGEN (FILGRASTIM).

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones: aortitis (5.15)

INDICACIONES Y USO

ZARXIO es un factor de crecimiento leucocitario indicado para lo siguiente:

- Disminuir la incidencia de infección, manifestada por neutropenia febril, en pacientes con neoplasias malignas no mieloides que reciben fármacos antineoplásicos mielosupresores asociados con una incidencia significativa de neutropenia grave con fiebre (1.1).
- Reducir el tiempo de recuperación de neutrófilos y la duración de la fiebre, tras el tratamiento con quimioterapia de inducción o consolidación de pacientes con leucemia mieloide aguda (agute myeloid leukemia, AML) (1.2).
- Reducir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas relacionadas con la neutropenia, p. ej., neutropenia febril en pacientes con neoplasias malignas no mieloides que se someten a quimioterapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea (bone marrow transplantation, BMT) (1.3).
- Movilizar las células progenitoras hematopoyéticas autólogas hacia la sangre periférica para su recolección mediante leucocitaféresis (1.4).
- Reducir la incidencia y la duración de secuelas de la neutropenia grave (p. ej., fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática (1.5).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora o quimioterapia de inducción y/o consolidación para la AML.
 - La dosis inicial recomendada es de 5 mcg/kg/día en forma de inyección subcutánea, infusión intravenosa breve (de 15 a 30 minutos) o infusión intravenosa continua. Consulte la información de prescripción completa para conocer los ajustes de dosificación y el tiempo de administración recomendados (2.1).
- Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea.
 - 10 mcg/kg/día en forma de infusión intravenosa durante no más de 24 horas. Consulte la información de prescripción completa para conocer los ajustes de dosificación y el tiempo de administración recomendados (2.2).
- Pacientes sometidos a terapia y recolección de células progenitoras autólogas en sangre periférica
 - 10 mcg/kg/día en forma de inyección subcutánea (2.3).
 - Administre durante 4 días como mínimo antes del primer procedimiento de leucocitaféresis y continúe hasta la última leucocitaféresis (2.3).
- Pacientes con neutropenia congénita.
 - La dosis inicial recomendada es de 6 mcg/kg en forma de inyección subcutánea dos veces al día (2.4).
- Pacientes con neutropenia cíclica o idiopática.
 - La dosis inicial recomendada es de 5 mcg/kg en forma de inyección subcutánea una vez al día (2.4).
- No se recomienda la administración directa de menos de 0.3 ml (180 mcg) debido a la posibilidad de cometer errores en la dosificación (2.5).

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 300 mcg/0.5 ml en una jeringa precargada de dosis única con el capuchón de protección BD UltraSafe Passive® (3).
- Inyección: 480 mcg/0.8 ml en una jeringa precargada de dosis única con capuchón de protección BD UltraSafe Passive® (3).

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a los factores estimulantes de colonias de granulocitos humanos, como productos con filgrastim o productos con pegfilgrastim (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Ruptura esplénica mortal:** Evalúe a los pacientes que informen dolor en los hombros o en la parte superior izquierda del abdomen para determinar si se produjo un agrandamiento del bazo o una ruptura esplénica (5.1).
- **Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS):** Evalúe a los pacientes que desarrollen fiebre e infiltraciones pulmonares o dificultad respiratoria para detectar el síndrome de dificultad respiratoria aguda (Acute respiratory distress syndrome, ARDS). Interrumpa la administración de ZARXIO en pacientes con ARDS (5.2).
- **Reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia:** Interrumpa en forma permanente la administración de ZARXIO en pacientes con reacciones alérgicas graves (5.3).
- **Crisis mortales de células falciformes:** Han ocurrido (5.4).
- **Glomerulonefritis:** Evalúe y considere reducir o interrumpir la dosis de ZARXIO si existe causalidad probable (5.5).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes:

- Con neoplasias malignas no mieloides que reciben fármacos antineoplásicos mielosupresores (diferencia de $\geq 5\%$ en la incidencia en comparación con el placebo) son pirexia, dolor, erupción, tos y disnea (6.1).
- Con AML (diferencia de $\geq 2\%$ en la incidencia) son dolor, epistaxis y erupción (6.1).
- Con neoplasias malignas no mieloides sometidos a quimioterapia mieloablativa seguida por BMT (diferencia de $\geq 5\%$ en la incidencia) es erupción (6.1).
- Sometidos a movilización y recolección de células progenitoras en sangre periférica (incidencia de $\geq 5\%$) son dolor óseo, pirexia y dolor de cabeza (6.1).
- Con neutropenia crónica grave (severe chronic neutropenia, SCN) (diferencia de $\geq 5\%$ en la incidencia) son dolor, anemia, epistaxis, diarrea, hipoestesia y alopecia (6.1).

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, contacte a Sandoz Inc. al 1-800-525-8747 o a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

Consulte la página 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y conocer la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA.

*Biosimilar significa que el producto biológico está aprobado con base en datos que demuestran que es muy similar a un producto biológico aprobado por la FDA, conocido como producto de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biosimilar y el producto de referencia. La biosimilaridad de ZARXIO se ha demostrado para las condiciones de uso (p. ej., indicaciones, régimen de dosificación), concentración(es), forma(s) de dosificación y vía(s) de administración descrita en su Información de prescripción completa.

Revisado: 08/2019

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora
- 1.2 Pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia de inducción o consolidación
- 1.3 Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea

- 1.4 Pacientes sometidos a terapia y recolección de células progenitoras autólogas en sangre periférica
- 1.5 Pacientes con neutropenia crónica grave

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosificación en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora o quimioterapia de inducción y/o consolidación para la AML
- 2.2 Dosificación en pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea
- 2.3 Dosificación en pacientes sometidos a terapia y recolección de células progenitoras autólogas en sangre periférica
- 2.4 Dosificación en pacientes con neutropenia crónica grave
- 2.5 Instrucciones importantes para la administración
- 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
 - 5.1 Ruptura esplénica
 - 5.2 Síndrome de dificultad respiratoria aguda
 - 5.3 Reacciones alérgicas graves
 - 5.4 Trastornos de células falciformes
 - 5.5 Glomerulonefritis
 - 5.6 Hemorragia alveolar y hemoptisis
 - 5.7 Síndrome de extravasación capilar
 - 5.8 Pacientes con neutropenia crónica grave
 - 5.9 Trombocitopenia
 - 5.10 Leucocitosis
 - 5.11 Vasculitis cutánea
 - 5.12 Efectos posibles en células malignas
 - 5.13 Uso simultáneo con quimioterapia y radioterapia no recomendado
 - 5.14 Estudios de medicina nuclear
 - 5.15 Aortitis
- 6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenia
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 Embarazo
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
- 10 SOBREDOSIFICACIÓN**
- 11 DESCRIPCIÓN**
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
 - 13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad
 - 13.2 Toxicología y farmacología en animales
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
 - 14.1 Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora
 - 14.2 Pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia de inducción o consolidación
 - 14.3 Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea
 - 14.4 Pacientes sometidos a terapia y recolección de células progenitoras autólogas en sangre periférica
 - 14.5 Pacientes con neutropenia crónica grave
- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no figuran aquí.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora

ZARXIO está indicado para disminuir la incidencia de infección, manifestada por neutropenia febril, en pacientes con neoplasias malignas no mieloides que reciben fármacos antineoplásicos mielosupresores asociados con una incidencia significativa de neutropenia grave con fiebre [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].

1.2 Pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia de inducción o consolidación

ZARXIO está indicado para reducir el tiempo de recuperación de neutrófilos y la duración de la fiebre, tras el tratamiento con quimioterapia de inducción o consolidación de pacientes con AML [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

1.3 Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea

ZARXIO está indicado para reducir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas relacionadas con la neutropenia, p. ej., neutropenia febril en pacientes con neoplasias malignas no mieloides que se someten a quimioterapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea [*consulte Estudios clínicos (14.3)*].

1.4 Pacientes sometidos a terapia y recolección de células progenitoras autólogas en sangre periférica

ZARXIO está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas y autólogas hacia la sangre periférica para su recolección mediante leucocitaféresis [*consulte Estudios clínicos (14.4)*].

1.5 Pacientes con neutropenia crónica grave

La administración crónica de ZARXIO está indicada para reducir la incidencia y la duración de secuelas de la neutropenia (p. ej., fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática [*consulte Estudios clínicos (14.5)*].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora o quimioterapia de inducción y/o consolidación para la AML

La dosificación inicial recomendada de ZARXIO es de 5 mcg/kg/día, administrado en forma de inyección diaria única mediante inyección subcutánea, infusión intravenosa breve (de 15 a 30 minutos) o infusión intravenosa continua. Obtenga un hemograma completo (complete blood count, CBC) y un recuento de plaquetas antes de instituir la terapia con ZARXIO y monitorea dos veces por semana durante la terapia. Considere un ajuste de dosis en incrementos de 5 mcg/kg para cada ciclo de quimioterapia, según la duración y gravedad del valor mínimo del recuento absoluto de neutrófilos (absolute neutrophil count, ANC). Recomiende suspender la administración de ZARXIO si el ANC aumenta por encima de 10,000/mm³ [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

Administre ZARXIO al menos 24 horas después de una quimioterapia citotóxica. No administre ZARXIO durante el período de 24 horas previo a la quimioterapia [consulte Advertencias y precauciones (5.13)]. Por lo general, se observa un aumento provisorio en el recuento de neutrófilos de 1 a 2 días después de iniciar la terapia con ZARXIO. Por lo tanto, para garantizar una respuesta terapéutica constante, administre ZARXIO una vez al día durante un máximo de 2 semanas o hasta que el ANC haya alcanzado 10,000/mm³ después del valor mínimo de neutrófilos inducido por quimioterapia previsto. La duración de la terapia con ZARXIO necesaria para atenuar la neutropenia inducida por quimioterapia puede depender del potencial mielosupresor del régimen de quimioterapia empleado.

2.2 Dosificación en pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea

La dosificación de ZARXIO recomendada tras un BMT es de 10 mcg/kg/día administrado en forma de infusión intravenosa durante no más de 24 horas. Administre la primera dosis de ZARXIO al menos 24 horas después de una quimioterapia citotóxica y, como mínimo, 24 horas después de la infusión de médula ósea. Monitorea frecuentemente los recuentos de plaquetas y CBC después de un trasplante de médula ósea.

Durante el período de recuperación de neutrófilos, titule la dosificación diaria de ZARXIO en función de la respuesta de neutrófilos (consulte la Tabla 1).

Tabla 1: Ajustes de dosificación recomendados durante la recuperación de neutrófilos en pacientes con cáncer después de un BMT

Recuento absoluto de neutrófilos	Ajuste de dosificación de ZARXIO
Con un ANC superior a 1,000/mm ³ durante 3 días consecutivos	Reduzca a 5 mcg/kg/día ¹
Luego, si el ANC se mantiene por encima de 1,000/mm ³ durante 3 días consecutivos más	Interrumpa la administración de ZARXIO
Luego, si el ANC disminuye a menos de 1,000/mm ³	Reanude la administración con 5 mcg/kg/día

1. Si el ANC disminuye a menos de 1,000/mm³ en cualquier momento durante la administración de 5 mcg/kg/día, aumente la dosis de ZARXIO a 10 mcg/kg/día y, luego, siga los pasos anteriores.

2.3 Dosificación en pacientes sometidos a terapia y recolección de células progenitoras autólogas en sangre periférica

La dosificación de ZARXIO recomendada para la movilización de células progenitoras autólogas en sangre periférica (peripheral blood progenitor cells, PBPC) es 10 mcg/kg/día administrada mediante inyección subcutánea. Administre ZARXIO durante 4 días como mínimo antes del primer procedimiento de leucocitaféresis y continúe hasta la última leucocitaféresis. Si bien no se ha establecido la duración óptima de la administración de ZARXIO y el programa de leucocitaféresis, se determinó que la administración de filgrastim durante 6 a 7 días con leucocitaféresis los días 5, 6 y 7 era segura y efectiva [consulte Estudios clínicos (14.4)]. Monitorea los recuentos de neutrófilos después de 4 días de administrar ZARXIO, e interrumpa la administración si el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, WBC) aumenta por encima de 100,000/mm³.

2.4 Dosificación en pacientes con neutropenia crónica grave

Antes de iniciar la administración de ZARXIO en pacientes con neutropenia crónica sospechada, confirme el diagnóstico de neutropenia crónica grave (SCN) evaluando los CBC seriales con recuentos diferenciales y plaquetarios, y la morfología y el cariotipo de la médula ósea. El uso de ZARXIO antes de confirmar un diagnóstico correcto de SCN puede perjudicar los esfuerzos de diagnóstico y, así, afectar o demorar la evaluación y el tratamiento de una afección subyacente, distinta de la SCN, y ocasionar neutropenia.

La dosificación inicial recomendada en pacientes con neutropenia congénita es 6 mcg/kg en forma de inyección subcutánea dos veces al día y la dosificación inicial recomendada en pacientes con neutropenia idiopática o cíclica es 5 mcg/kg en forma de inyección subcutánea una vez al día.

Ajustes de dosificación en pacientes con neutropenia crónica grave

Se requiere una administración diaria crónica para mantener el beneficio clínico. Individualice la dosificación en función del curso clínico del paciente y también del ANC. En el estudio de vigilancia de SCN posterior a la comercialización, la mediana de las dosis diarias de filgrastim informadas fueron: 6 mcg/kg (neutropenia congénita), 2.1 mcg/kg (neutropenia cíclica) y 1.2 mcg/kg (neutropenia idiopática). En raros casos, los pacientes con neutropenia congénita requirieron dosis de filgrastim superiores o iguales a 100 mcg/kg/día.

Monitoreo de CBC para determinar los ajustes de dosificación

Durante las 4 semanas iniciales de la terapia con ZARXIO y durante las 2 semanas posteriores a cualquier ajuste de dosificación, monitoree los CBC con recuentos diferenciales y plaquetarios. Una vez que el paciente esté clínicamente estable, monitoree los CBC con recuentos diferenciales y plaquetarios una vez al mes durante el primer año de tratamiento. En lo sucesivo, si el paciente está clínicamente estable, se recomienda realizar un monitoreo de rutina menos frecuente.

2.5 Instrucciones importantes para la administración

Para la autoadministración por parte del paciente y la administración realizada por un cuidador, puede ser de utilidad contar con la capacitación ofrecida por un profesional de atención médica. El objetivo de la capacitación debe ser demostrar a esos pacientes y cuidadores cómo medir la dosis con la jeringa precargada, y se debe hacer hincapié en asegurar que un paciente o un cuidador pueda realizar de manera satisfactoria todos los pasos que se indican en las Instrucciones de uso de la jeringa precargada con ZARXIO con capuchón de protección BD UltraSafe Passive®. Si un paciente o cuidador no logra demostrar que pueden medir la dosis y administrar el producto de manera satisfactoria, debe considerar si el paciente es un candidato apropiado para la autoadministración de ZARXIO [*consulte Instrucciones de uso*].

La jeringa precargada con ZARXIO con capuchón de protección BD UltraSafe Passive® no está diseñada para permitir la administración directa de dosis de menos de 0.3 ml (180 mcg). El mecanismo de resorte del sistema de protección de la aguja sujeto a la jeringa precargada interfiere con la visibilidad de las marcas de graduación del tubo de la jeringa correspondientes a 0.1 ml y 0.2 ml. La visibilidad de estas marcas es necesaria para medir de manera exacta las dosis de ZARXIO de menos de 0.3 ml (180 mcg) para la administración directa a los pacientes. Por eso, no se recomienda la administración directa a pacientes que requieran dosis de menos de 0.3 ml (180 mcg) debido a la posibilidad de cometer errores en la dosificación.

ZARXIO se presenta en jeringas precargadas de dosis única (para uso subcutáneo) [*consulte Formas de dosificación y concentraciones (3)*]. Antes de usar, retire la jeringa precargada del refrigerador y permita que ZARXIO tome temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos y un máximo de 24 horas. Deseche cualquier jeringa precargada que haya quedado a temperatura ambiente durante más de 24 horas. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración (la solución es transparente e incolora a levemente amarillenta). No administre ZARXIO si observa partículas o decoloración.

Deseche toda porción de ZARXIO no utilizada en las jeringas precargadas. No guarde fármaco sin usar para administrar más adelante.

Si omite una dosis de ZARXIO, hable con su médico sobre cuándo debería recibir la dosis siguiente.

Inyección subcutánea

Inyecte ZARXIO en forma subcutánea en la zona externa de la parte superior de los brazos, el abdomen, los muslos o la zona superior externa de las nalgas. Si los pacientes o los cuidadores deben administrar ZARXIO, instrúyalos sobre la técnica de inyección apropiada y pídale que sigan los procedimientos de inyección subcutánea que se indican en Instrucciones de uso de la jeringa precargada [consulte Información de asesoramiento para pacientes ([17](#))].

El objetivo de la capacitación brindada por el proveedor de atención médica debe ser demostrar a esos pacientes y cuidadores cómo medir la dosis de ZARXIO, y se debe hacer hincapié en asegurar que un paciente o un cuidador puedan realizar de manera satisfactoria todos los pasos que se indican en las Instrucciones de uso de la jeringa precargada. Si un paciente o cuidador no logra demostrar que pueden medir la dosis y administrar el producto de manera satisfactoria, debe considerar si el paciente es un candidato apropiado para la autoadministración de ZARXIO.

Si el paciente o el cuidador omite una dosis de ZARXIO, indíqueles que se comuniquen con el proveedor de atención médica.

Instrucciones de administración de la jeringa precargada

Las personas alérgicas al látex no deben administrar la jeringa precargada con ZARXIO, porque la tapa de la aguja contiene látex de caucho natural (derivado del látex).

Dilución

Si fuera necesario para la administración intravenosa, ZARXIO se puede diluir en una inyección de dextrosa al 5 %, Farmacopea de los EE. UU. (United States Pharmacopeia, USP) a concentraciones entre 5 mcg/ml y 15 mcg/ml. ZARXIO diluido a concentraciones de 5 mcg/ml a 15 mcg/ml se debe proteger de la absorción a materiales plásticos mediante la adición de albúmina (humana) a una concentración final de 2 mg/ml. Cuando se diluye en una inyección de dextrosa al 5 %, USP, o dextrosa al 5 % más albúmina (humana), ZARXIO es compatible con el vidrio, el policloruro de vinilo, la poliolefina y el polipropileno.

No lo diluya con solución salina en ningún momento, porque el producto puede precipitar.

La solución de ZARXIO diluido se puede almacenar a temperatura ambiente durante 24 horas como máximo. Este período de 24 horas incluye el tiempo durante el almacenamiento a temperatura ambiente de la solución de infusión y la duración de la infusión.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 300 mcg/0.5 ml de una solución límpida e incolora o ligeramente amarillenta que se presenta en una jeringa precargada de dosis única con capuchón de protección BD UltraSafe Passive®.
- Inyección: 480 mcg/0.8 ml de una solución límpida e incolora o ligeramente amarillenta que se presenta en una jeringa precargada de dosis única con capuchón de protección BD UltraSafe Passive®.

4 CONTRAINDICACIONES

ZARXIO está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a los factores estimulantes de colonias de granulocitos humanos, como productos con filgrastim o productos con pegfilgrastim [consulte Advertencias y precauciones ([5.3](#))].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Ruptura esplénica

Se han informado casos de ruptura esplénica, incluidos casos mortales, después de la administración de productos con filgrastim. Evalúe a los pacientes que informen dolor en los hombros o en la parte superior izquierda del abdomen para determinar si se produjo un agrandamiento del bazo o una ruptura esplénica.

5.2 Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Se han informado casos de ARDS en pacientes que recibieron productos con filgrastim. Evalúe a los pacientes que desarrollen fiebre e infiltraciones pulmonares o dificultad respiratoria para detectar ARDS. Interrumpa la administración de ZARXIO en pacientes con ARDS.

5.3 Reacciones alérgicas graves

Se han informado reacciones alérgicas graves, entre las que se incluye anafilaxia, en pacientes que recibieron productos con filgrastim. La mayoría de los eventos informados se produjeron con la exposición inicial. Brinde tratamiento sintomático para reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, en pacientes que recibieron productos con filgrastim pueden reaparecer unos días después de la discontinuación del tratamiento antialérgico inicial. Interrumpa en forma permanente la administración de ZARXIO en pacientes con reacciones alérgicas graves. ZARXIO está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a los factores estimulantes de colonias de granulocitos humanos, como productos con filgrastim o productos con pegfilgrastim.

5.4 Trastornos de células falciformes

En pacientes con trastornos de células falciformes que reciben productos con filgrastim, pueden ocurrir crisis graves y, en ocasiones, mortales.

Interrumpa ZARXIO si se produce una crisis de células falciformes.

5.5 Glomerulonefritis

Se han producido casos de glomerulonefritis en pacientes que recibieron productos con filgrastim. Los diagnósticos se basaron en azotemia, hematuria (microscópica y macroscópica), proteinuria y biopsia renal. En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción o discontinuación de la dosis de productos con filgrastim. Si sospecha la presencia de glomerulonefritis, evalúe para determinar la causa. Si existe causalidad probable, considere reducir o interrumpir la dosis de ZARXIO.

5.6 Hemorragia alveolar y hemoptisis

Se han informado casos de hemorragia alveolar manifestada en forma de infiltraciones pulmonares y hemoptisis que requirieron hospitalización en donantes sanos tratados con productos con filgrastim sometidos a recolección y movilización de PBPC. La hemoptisis se resolvió con la discontinuación de los productos con filgrastim. El uso de ZARXIO para la movilización de PBPC en donantes sanos no es una indicación aprobada.

5.7 Síndrome de extravasación capilar

Se han informado casos de síndrome de extravasación capilar (capillary leak syndrome, CLS) después de la administración de factores de crecimiento estimulantes de colonias de granulocitos (granulocyte colony stimulating growth factor, G-CSF), incluidos los productos con filgrastim, y se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los episodios varían en frecuencia, gravedad y pueden ser potencialmente mortales si se demora el tratamiento. Los pacientes que desarrollen síntomas de síndrome de extravasación capilar deben monitorizarse atentamente y recibir el tratamiento sintomático estándar, que puede incluir una necesidad de terapia intensiva.

5.8 Pacientes con neutropenia crónica grave

Confirme el diagnóstico de SCN antes de iniciar la terapia con ZARXIO. Se ha informado la ocurrencia de casos de síndrome mielodisplásico (myelodysplastic syndrome, MDS) y AML en la historia natural de la neutropenia congénita sin terapia con citocinas. También se observaron anomalías citogenéticas, transformación a MDS y AML en pacientes tratados con productos con filgrastim para SCN. Según los datos disponibles incluidos en el estudio de vigilancia posterior a la comercialización, el riesgo de desarrollar MDS y AML parece estar limitado al subconjunto de pacientes con neutropenia congénita. Las anomalías citogenéticas y el MDS se han asociado con el desarrollo eventual de leucemia mieloide. Se desconoce el efecto de los productos con filgrastim en el desarrollo de anomalías citogenéticas y el efecto de la administración continua de productos con filgrastim en pacientes con anomalías citogenéticas o MDS. Si un paciente desarrolla anomalías citogenéticas o mielodisplasia, se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar la administración de ZARXIO.

5.9 Trombocitopenia

Se han informado casos de trombocitopenia en pacientes que recibieron productos con filgrastim. Monitoree los recuentos de plaquetas.

5.10 Leucocitosis

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora

Se observaron recuentos de glóbulos blancos de $100,000/\text{mm}^3$ o superiores en aproximadamente el 2 % de los pacientes que recibieron filgrastim en dosificación por encima de 5 mcg/kg/día . En pacientes con cáncer que reciben ZARXIO como complemento de la quimioterapia mielosupresora, para evitar el potencial de riesgos de leucocitosis excesiva, se recomienda discontinuar la terapia con ZARXIO si el ANC supera $10,000/\text{mm}^3$ después de producirse el valor mínimo del ANC inducido por quimioterapia. Monitoree los CBC al menos dos veces por semana durante la terapia. Las dosificaciones de ZARXIO que aumenten el ANC por encima de $10,000/\text{mm}^3$ pueden no aportar ningún beneficio clínico adicional. En pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia mielosupresora, la discontinuación de la terapia con filgrastim normalmente produjo una disminución del 50 % en los neutrófilos circulantes en el plazo de 1 a 2 días, con un regreso a los niveles previos al tratamiento de 1 a 7 días.

Terapia y recolección de células progenitoras en sangre periférica

Durante el período de administración de ZARXIO para la movilización de PBPC en pacientes con cáncer, discontinúe la administración de ZARXIO si el recuento de leucocitos aumenta a $>100,000/\text{mm}^3$.

5.11 Vasculitis cutánea

Se han informado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con productos con filgrastim. En la mayoría de los casos, la gravedad de la vasculitis cutánea fue moderada o grave. La mayoría de los informes incluyó a pacientes con SCN que recibieron terapia con filgrastim a largo plazo. Suspense la terapia con ZARXIO en pacientes con vasculitis cutánea. Se puede iniciar la administración de ZARXIO en una dosis reducida cuando los síntomas se resuelvan y el ANC haya disminuido.

5.12 Efectos posibles en células malignas

ZARXIO es un factor de crecimiento que estimula principalmente a los neutrófilos. El receptor del G-CSF a través del que actúa ZARXIO también se halló en las líneas de células tumorales. La posibilidad de que ZARXIO actúe como un factor de crecimiento para cualquier tipo de tumor no se puede excluir. La seguridad de los productos con filgrastim en la leucemia mieloide crónica (chronic myeloid leukemia, CML) y la mielodisplasia no se ha establecido.

Cuando ZARXIO se utiliza para movilizar PBPC, se pueden liberar células tumorales de la médula ósea y recolectar posteriormente en el producto de leucocitaféresis. El efecto de reinfusión de células tumorales no ha sido bien estudiado, y los datos limitados disponibles no son concluyentes.

5.13 Uso simultáneo con quimioterapia y radioterapia no recomendado

La seguridad y la eficacia de ZARXIO cuando se administra de manera simultánea con quimioterapia citotóxica no se ha establecido. Debido a la sensibilidad potencial de células mieloides de división rápida en la quimioterapia citotóxica, no use ZARXIO en el período comprendido entre 24 horas antes y 24 horas después de la administración de quimioterapia citotóxica [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de ZARXIO en pacientes que reciben radioterapia concurrente. Evite el uso simultáneo de ZARXIO con quimioterapia y radioterapia.

5.14 Estudios de medicina nuclear

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento se ha asociado con cambios positivos y transitorios en estudios por imágenes de los huesos. Esto debe considerarse al interpretar los resultados de estudios por imágenes de los huesos.

5.15 Aortitis

Se ha informado aortitis en pacientes que reciben productos con filgrastim. Puede ocurrir tan pronto como la primera semana después del inicio de la terapia. Las manifestaciones pueden incluir signos y síntomas generalizados como fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína c-reactiva y recuento de glóbulos blancos). Considere la aortitis en pacientes que desarrollan estos signos y síntomas sin etiología conocida. Interrumpa ZARXIO si se sospecha aortitis.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en más detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Ruptura esplénica [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Reacciones alérgicas graves [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Trastornos de las células falciformes [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Glomerulonefritis [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Hemorragia alveolar y hemoptisis [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].
- Síndrome de extravasación capilar [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].
- Trombocitopenia [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].
- Leucocitosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].
- Vasculitis cutánea [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*].
- Aortitis [*consulte Advertencias y precauciones (5.15)*].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora

Los siguientes datos de reacciones adversas en la Tabla 2 provienen de tres estudios aleatorizados y controlados con placebo en pacientes con:

- Cáncer de pulmón de células pequeñas que reciben quimioterapia con dosis estándar de ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido (Estudio 1).
- Cáncer de pulmón de células pequeñas que reciben ifosfamida, doxorubicina y etopósido (Estudio 2).
- Linfoma no Hodgkin (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) que reciben doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, metilprednisolona y metotrexato ("ACVBP") o mitoxantrona, ifosfamida, mitoguazona, tenipósido, metotrexato, ácido folínico, metilprednisolona y metotrexato ("VIM3") (Estudio 3).

Se aleatorizó a un total de 451 pacientes para recibir filgrastim subcutáneo, 230 mcg/m² (Estudio 1), 240 mcg/m² (Estudio 2) o 4 o 5 mcg/kg/día (Estudio 3) (n = 294) o placebo (n = 157). Los pacientes en este estudio tenían una mediana de edad de 61 años (intervalo de 29 a 78) y el 64 % eran hombres. La etnia era 95 % caucásicos, 4 % afroamericanos, 1 % asiáticos.

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora (con una incidencia de ≥ 5 % superior en filgrastim en comparación con placebo)

Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	Filgrastim (N = 294)	Placebo (N = 157)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Trombocitopenia	38 %	29 %
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	43 %	32 %
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Pirexia	48 %	29 %
Dolor en el pecho	13 %	6 %
Dolor	12 %	6 %
Fatiga	20 %	10 %
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	15 %	8 %
Artralgia	9 %	2 %
Dolor en los huesos	11 %	6 %
Dolor en las extremidades ¹	7 %	3 %
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	14 %	3 %
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	14 %	8 %
Disnea	13 %	8 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	14 %	5 %
Investigaciones		
Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	6 %	1 %
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	6 %	1 %

1. La diferencia de porcentaje (filgrastim – placebo) fue del 4 %.

Los eventos adversos con una incidencia de ≥ 5 % superior en pacientes tratados con filgrastim en comparación con los tratados con placebo y asociados con las secuelas de la neoplasia maligna subyacente o quimioterapia citotóxica administrada incluyeron anemia, estreñimiento, diarrea, dolor bucal, vómitos, astenia, malestar general, edema periférico, disminución de la hemoglobina, disminución del apetito, dolor orofaríngeo y alopecia.

Reacciones adversas en pacientes con leucemia mieloide aguda

Los datos de reacciones adversas a continuación provienen de un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en pacientes con AML (Estudio 4) que recibieron un régimen con quimioterapia de inducción de daunorrubicina intravenosa los días 1, 2 y 3; arabinósido de citosina los días 1 a 7; y etopósido los días 1 a 5 y hasta 3 cursos adicionales de terapia (inducción 2 y consolidación 1, 2) de daunorrubicina intravenosa, arabinósido de citosina y etopósido. La población de seguridad incluyó a 518 pacientes aleatorizados para recibir 5 mcg/kg/día de filgrastim (n = 257) o placebo (n = 261). La mediana de edad fue de 54 años (intervalo de 16 a 89), y el 54 % eran hombres.

Las reacciones adversas con ≥ 2 % de incidencia superior en los pacientes que recibieron filgrastim en comparación con los que recibieron placebo incluyeron epistaxis, dolor de espalda, dolor en las extremidades, eritema y erupción maculopapular.

Eventos adversos con una incidencia de ≥ 2 % superior en los pacientes que recibieron filgrastim en comparación con los que recibieron placebo y asociados con las secuelas de la neoplasia maligna subyacente o quimioterapia citotóxica incluyeron diarrea, estreñimiento y reacción a las transfusiones.

Reacciones adversas en pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea

Los siguientes datos de reacciones adversas provienen de un estudio aleatorizado, no controlado con tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico que recibieron quimioterapia en dosis altas (ciclofosfamida o citarabina y melfalán) e irradiación de cuerpo completo (Estudio 5), y un estudio aleatorizado, no controlado con tratamiento en pacientes con enfermedad de Hodgkin (Hodgkin's disease, HD) y NHL sometidos a quimioterapia en dosis altas y trasplante autólogo de médula ósea (Estudio 6). Los pacientes que recibieron trasplante autólogo de médula ósea solo se incluyeron en el análisis. Un total de 100 pacientes recibieron 30 mcg/kg/día como una infusión de 4 horas (Estudio 5) o 10 mcg/kg/día o 30 mcg/kg/día como una infusión de 24 horas (Estudio 6) de filgrastim (n = 72), control sin tratamiento o placebo (n = 28). La mediana de edad fue de 30 años (intervalo de 15 a 57) y el 57 % eran hombres.

Las reacciones adversas con una incidencia de ≥ 5 % superior en los pacientes tratados con filgrastim en comparación con los pacientes que no recibieron filgrastim incluyeron erupción e hipersensibilidad.

Las reacciones adversas en pacientes que recibieron quimioterapia intensiva tras un BMT autólogo con una incidencia de ≥ 5 % superior en comparación con los pacientes que no recibieron filgrastim incluyeron trombocitopenia, anemia, hipertensión, sepsis, bronquitis e insomnio.

Reacciones adversas en pacientes con cáncer sometidos a recolección de células progenitoras autólogas en sangre periférica

Los datos de reacciones adversas en la Tabla 3 provienen de una serie de 7 ensayos en pacientes con cáncer sometidos a movilización de células progenitoras autólogas en sangre periférica para la recolección mediante leucocitaféresis. Los pacientes (n = 166) en todos estos ensayos se sometieron a un régimen de movilización/recolección similar: el filgrastim se administró durante 6 a 8 días, en la mayoría de los casos, el procedimiento de aféresis se produjo los días 5, 6 y 7. La dosificación de filgrastim osciló entre 5 y 30 mcg/kg/día y se administró en forma subcutánea mediante inyección o infusión continua. La mediana de edad fue de 39 años (intervalo de 15 a 67) y el 48 % eran hombres.

Tabla 3. Reacciones adversas en pacientes con cáncer sometidos a PBPC autóloga en fase de movilización (≥ 5 % de incidencia en pacientes tratados con filgrastim)

Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	Fase de movilización (n = 166)
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo	
Dolor en los huesos	30 %

Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	Fase de movilización (n = 166)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	
Pirexia	16 %
Investigaciones	
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	11 %
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	10 %

Reacciones adversas en pacientes con neutropenia crónica grave

Los siguientes datos de reacciones adversas fueron identificados en un estudio aleatorizado y controlado en pacientes con SCN que recibieron filgrastim (Estudio 7). Se aleatorizó a 123 pacientes a un período de observación de 4 meses seguido de tratamiento con filgrastim subcutáneo o tratamiento inmediato con filgrastim subcutáneo. La mediana de edad fue de 12 años (intervalo de 7 meses a 76 años) y el 46 % eran hombres. La dosificación de filgrastim se determinó por la categoría de neutropenia.

Dosificación inicial de filgrastim:

- Neutropenia idiopática: 3.6 mcg/kg/día.
- Neutropenia cíclica: 6 mcg/kg/día.
- Neutropenia congénita: 6 mcg/kg/día divididos 2 veces por día.

La dosificación aumentó gradualmente a 12 mcg/kg/día divididos 2 veces por día en caso de que no hubiera respuesta. Las reacciones adversas con una incidencia de ≥ 5 % superior en pacientes que recibieron filgrastim en comparación con los que no recibieron filgrastim incluyeron artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor osteomuscular, dolor en las extremidades, esplenomegalia, anemia, infección en las vías respiratorias superiores e infección en el tracto urinario (la infección en las vías respiratorias superiores y la infección en el tracto urinario fueron superiores en el grupo de filgrastim, los eventos totales relacionados con infecciones fueron más bajos en los pacientes tratados con filgrastim), epistaxis, dolor en el pecho, diarrea, hipoestesia y alopecia.

6.2 Inmunogenia

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenia. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, el manejo de muestras, el momento de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos con filgrastim puede ser engañosa. No se ha determinado adecuadamente la incidencia del desarrollo de anticuerpos en pacientes que reciben productos con filgrastim. Si bien los datos disponibles sugieren que una pequeña proporción de pacientes desarrolló anticuerpos de unión a los productos con filgrastim, la naturaleza y la especificidad de estos anticuerpos no se han estudiado de manera adecuada. En estudios clínicos con filgrastim, la incidencia de anticuerpos que se unen a filgrastim fue del 3 % (11/333). En estos 11 pacientes, no se observó ninguna evidencia de respuesta neutralizante utilizando un bioensayo basado en células.

En raras ocasiones, se han informado citopenias resultantes de una respuesta de los anticuerpos a factores de crecimiento exógenos en pacientes tratados con otros factores recombinantes de crecimiento.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de productos con filgrastim, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Dado que los reportes de estas reacciones provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de modo confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Ruptura esplénica o esplenomegalia (agrandamiento del bazo) [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Trastornos de las células falciformes [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Glomerulonefritis [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Hemorragia alveolar y hemoptisis [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].
- Síndrome de extravasación capilar [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].
- Leucocitosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].
- Vasculitis cutánea [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*].
- Síndrome de Sweet (dermatitis neutrofílica febril aguda).
- Disminución de la densidad ósea y osteoporosis en pacientes pediátricos que reciben tratamiento crónico con productos con filgrastim.
- Aortitis [*consulte Advertencias y precauciones (5.15)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de estudios publicados, incluidos varios estudios observacionales de los resultados del embarazo en mujeres expuestas a productos con filgrastim y en aquellas que no estuvieron expuestas, no han establecido una asociación con el uso de productos con filgrastim durante el embarazo y defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos (*consulte Datos*).

Los informes de la literatura científica han descrito el paso transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas cuando se administra ≤ 30 horas antes del parto prematuro (≤ 30 semanas de gestación).

En estudios de reproducción animal, se han estudiado los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal en ratas y conejos. No se observaron malformaciones en ninguna de las especies.

No se observaron efectos maternos o fetales en ratas embarazadas a dosis de hasta 58 veces las dosis humanas. Se ha demostrado que filgrastim tiene efectos adversos en conejas embarazadas a dosis de 2 a 10 veces superiores a las dosis humanas (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de Estados Unidos, los riesgos de fondo estimados de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en seres humanos

Varios estudios observacionales basados en el Registro Internacional de Neutropenia Crónica Severa (SCNIR) describieron los resultados del embarazo en mujeres con neutropenia crónica grave (SCN) que estuvieron expuestas a productos con filgrastim durante el embarazo y mujeres con SCN que no estuvieron expuestas. No se observaron diferencias importantes entre las mujeres tratadas y no tratadas con respecto al resultado del embarazo (incluido el aborto espontáneo y el parto prematuro), las complicaciones del recién nacido (incluido el peso al nacer) y las infecciones.

Las limitaciones metodológicas de estos estudios incluyen el pequeño tamaño de la muestra y la falta de generalizabilidad debido a la afección materna subyacente.

Datos en animales

Los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal se han estudiado en ratas y conejos. No se observaron malformaciones en ninguna de las dos especies. Se ha demostrado que filgrastim presenta efectos adversos en conejas preñadas en dosis de 2 a 10 veces superiores que las dosis humanas. En conejas preñadas que mostraron signos de toxicidad materna, se observaron menor supervivencia embriofetal (a 20 y 80 mcg/kg/día) y mayores abortos (a 80 mcg/kg/día). En ratas preñadas, no se observaron efectos maternos o fetales en dosis de hasta 575 mcg/kg/día, que es aproximadamente 58 veces superior a la dosis humana de 10 mcg/kg/día.

Las crías de las ratas a las que se les administró filgrastim durante los períodos perinatal y de lactancia exhibieron una demora en la diferenciación externa y retardo de crecimiento (≥ 20 mcg/kg/día), y una tasa de supervivencia levemente reducida (100 mcg/kg/día).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Existe literatura publicada que documenta la transferencia de filgrastim a la leche humana. Hay algunos informes de casos que describen el uso de productos en la producción de leche. Otros productos con filgrastim se secretan mal en la leche materna, y los productos con filgrastim no son absorbidos por vía oral por los recién nacidos. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir ZARXIO y cualquier posible efecto adverso sobre el niño amamantado de ZARXIO o de la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

La jeringa precargada con ZARXIO con capuchón de protección BD UltraSafe Passive® puede no medir con exactitud volúmenes inferiores a 0.3 ml (180 mcg) debido al diseño del mecanismo de resortes de la aguja. Por eso, no se recomienda la administración directa de un volumen de menos de 0.3 ml debido a la posibilidad de cometer errores en la dosificación.

En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora, 15 pacientes pediátricos con una mediana de edad de 2.6 años (intervalo de 1.2 a 9.4) con neuroblastoma fueron tratados con quimioterapia mielosupresora (ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina y etopósido) seguida por filgrastim subcutáneo en dosis de 5, 10 o 15 mcg/kg/día durante 10 días (n = 5/dosis) (Estudio 8). La farmacocinética de filgrastim en pacientes pediátricos después de la quimioterapia fue similar a la de los adultos que recibieron las mismas dosis normalizadas según el peso; esto sugiere que no existe ninguna diferencia relacionada con la edad en la farmacocinética de filgrastim. En esta población, filgrastim fue bien tolerado. Hubo un informe de esplenomegalia palpable y un informe de hepatoesplenomegalia asociado con la terapia con filgrastim; sin embargo, el único evento adverso informado de manera constante fue dolor osteomuscular, que no es diferente de la experiencia en la población adulta.

Se ha establecido la seguridad y la efectividad de filgrastim en pacientes pediátricos con SCN [consulte Estudios clínicos (14.5)]. En un estudio de fase 3 (Estudio 7) para evaluar la seguridad y la eficacia de filgrastim en el tratamiento de SCN, se estudió a 123 pacientes con una mediana de edad de 12 años (intervalo de 7 meses a 76 años). De los 123 pacientes, 12 eran bebés (7 meses a 2 años de edad), 49 eran niños (2 a 12 años de edad) y 9 adolescentes (12 a 16 años de edad). Existe información adicional disponible en un estudio de vigilancia posterior a la comercialización sobre SCN que incluye seguimiento a largo plazo de pacientes en los estudios clínicos e información de pacientes adicionales que ingresaron directamente en el estudio de vigilancia posterior a la comercialización. De los 731 pacientes en el estudio de vigilancia, 429 eran pacientes pediátricos <18 años de edad (intervalo de 0.9 a 17) [consulte Indicaciones y uso (1.5), Dosificación y administración (2.5) y Estudios clínicos (14.5)].

Los datos de seguimiento a largo plazo del estudio de vigilancia posterior a la comercialización sugieren que la estatura y el peso no se vieron afectados adversamente en pacientes que recibieron hasta 5 años de tratamiento con filgrastim. Los datos limitados de pacientes que fueron sometidos a seguimiento en el estudio de fase 3 durante 1.5 años no sugirieron alteraciones en la maduración sexual ni en la función endocrina.

Los pacientes pediátricos con tipos congénitos de neutropenia (síndrome de Kostmann, agranulocitosis congénita o síndrome de Schwachman-Diamond) desarrollaron anomalías citogenéticas y han sufrido transformación a MDS y AML mientras recibían tratamiento crónico con filgrastim. Se desconoce la relación de estos eventos con la administración de filgrastim [consulte Advertencias y precauciones (5.8) y Reacciones adversas (6)].

8.5 Uso geriátrico

Entre los 855 sujetos inscritos en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo de pacientes tratados con filgrastim que recibieron quimioterapia mielosupresora, había 232 sujetos de 65 años o más y 22 sujetos de 75 años o más. No se observaron diferencias generales de seguridad o efectividad entre estos sujetos y sujetos más jóvenes. Los estudios clínicos de filgrastim en otras indicaciones aprobadas (es decir, receptores de BMT, movilización de PBPC y SCN) no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años y más para determinar si los sujetos ancianos responden de manera diferente respecto de los sujetos más jóvenes.

10 SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de productos con filgrastim. En ensayos clínicos con filgrastim de pacientes con cáncer que recibían quimioterapia mielosupresora, se informaron recuentos de WBC >100,000/mm³ en menos del 5 % de los pacientes, pero no se asociaron con ninguno de los efectos clínicos adversos informados. Los pacientes en los estudios de BMT recibieron hasta 138 mcg/kg/día sin efectos tóxicos, aunque se produjo un aplanamiento de la curva de respuesta a la dosis por encima de las dosis diarias superiores a 10 mcg/kg/día.

11 DESCRIPCIÓN

Filgrastim-sndz es un G-CSF humano que contiene 175 aminoácidos, fabricado mediante tecnología de ADN recombinante.

ZARXIO se produce con la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*) en la cual se ha insertado el gen del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos. ZARXIO tiene un peso molecular de 18,800 daltones. La proteína tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia natural prevista en el análisis de secuencia de ADN humano, excepto por la incorporación de una metionina N-terminal necesaria para la expresión en la *E. coli*. Puesto que ZARXIO se produce en la *E. coli*, el producto es no glucosado y, por ello, difiere del G-CSF aislado de una célula humana.

La inyección de ZARXIO es un líquido estéril, transparente, incoloro a levemente amarillento, sin conservantes que contiene filgrastim-sndz en una actividad específica de 1.0×10^8 U/mg (medido mediante un análisis de mitogénesis celular). El producto se presenta en jeringas precargadas de dosis única. Las jeringas precargadas de dosis única contienen

300 mcg/0.5 ml o 480 mcg/0.8 ml de filgrastim-sndz. Consulte la Tabla 4 a continuación para conocer la composición del producto de cada jeringa precargada de dosis única.

Tabla 4. Composición del producto

	Jeringa de 300 mcg/0.5 ml	Jeringa de 480 mcg/0.8 ml
Filgrastim-sndz	300 mcg	480 mcg
Ácido glutámico	0.736 mg	1.178 mg
Polisorbato 80	0.02 mg	0.032 mg
Sorbitol	25 mg	40 mg
Hidróxido de sodio	Cantidad suficiente (q.s.)	Cantidad suficiente (q.s.)
Agua para inyección, USP, cantidad suficiente (q.s.) aproximada*	aproximadamente 0.5 ml	aproximadamente 0.8 ml

*cantidad suficiente para preparar

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Los factores estimulantes de colonias son glucoproteínas que actúan sobre las células hematopoyéticas uniéndose a receptores específicos en la superficie celular y estimulando la proliferación, el compromiso de diferenciación y cierta activación funcional de células finales.

El G-CSF endógeno es un factor estimulante de colonias de linaje específico producido por monocitos, fibroblastos y células endoteliales. El G-CSF regula la producción de neutrófilos dentro de la médula ósea y afecta la proliferación de progenitores neutrófilos, la diferenciación y las funciones de células finales seleccionadas (incluida la capacidad fagocítica mejorada, la inducción del metabolismo celular asociado con estallido respiratorio, aniquilación dependiente de anticuerpos y el aumento de la expresión en algunos antígenos de la superficie celular). El G-CSF no es específico de las especies y ha demostrado tener efectos directos mínimos *in vivo* o *in vitro* sobre la producción o la actividad de tipos de células hematopoyéticas distintas del linaje de neutrófilos.

12.2 Farmacodinámica

En estudios de fase 1 en los que participaron 96 pacientes con diversas neoplasias malignas no mieloides, la administración de filgrastim ocasionó un aumento dependiente de la dosis en los recuentos de neutrófilos circulantes sobre el intervalo de dosis de 1 a 70 mcg/kg/día. Este aumento en los recuentos de neutrófilos se observó independientemente de que filgrastim se administrara en forma de infusión intravenosa (1 a 70 mcg/kg dos veces al día), subcutánea (1 a 3 mcg/kg una vez al día) o subcutánea continua (3 a 11 mcg/kg/día). Con la discontinuación de la terapia con filgrastim, los recuentos de neutrófilos regresaron al valor inicial, en la mayoría de los casos, en el término de 4 días. Los neutrófilos aislados mostraron una actividad fagocítica normal (medida por quimioluminiscencia estimulada con cimosano) y quimiotáctica (medida por migración bajo agarosa utilizando N-formil-metionil-leucilfenilalanina [N-formyl-methionyl-leucylphenylalanine, fMLP] como la quimiotaxina) *in vitro*.

Se informó que el recuento absoluto de monocitos aumentó de manera dependiente de la dosis en la mayoría de los pacientes que recibieron filgrastim; sin embargo, el porcentaje de monocitos en el recuento diferencial se mantuvo dentro del intervalo normal. Los recuentos absolutos de eosinófilos y basófilos no se modificaron y se mantuvieron dentro del intervalo normal tras la administración de filgrastim. Se informaron aumentos en los recuentos de linfocitos tras la administración de filgrastim en algunos sujetos normales y pacientes con cáncer.

Los diferenciales de WBC obtenidos durante ensayos clínicos demostraron un cambio hacia las células progenitoras granulocíticas anteriores (cambio izquierdo), incluida la aparición de promielocitos y mieloblastos, normalmente, durante la recuperación de neutrófilos luego de alcanzar el valor mínimo inducido por quimioterapia. Además, se observaron

cuerpos de Dohle, aumento de granulación de granulocitos y neutrófilos hipersegmentados. Tales cambios fueron transitorios y no se asociaron con secuelas clínicas, ni se asociaron necesariamente con infección.

12.3 Farmacocinética

Los productos con filgrastim exhiben una farmacocinética no lineal. La depuración depende de la concentración del producto con filgrastim y el recuento de neutrófilos: La depuración mediada por el receptor G-CSF se satura con la alta concentración de productos con filgrastim y disminuye por neutropenia. Además, los productos con filgrastim se depuran mediante los riñones.

La administración subcutánea de 3.45 mcg/kg y 11.5 mcg/kg de filgrastim dio como resultado concentraciones séricas máximas de 4 y 49 ng/ml, respectivamente, en un plazo de 2 a 8 horas. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución alcanzó un promedio de 150 ml/kg y la semivida de eliminación fue de aproximadamente 3.5 horas tanto en sujetos normales como en sujetos con cáncer. Las tasas de depuración de filgrastim fueron de aproximadamente 0.5 a 0.7 ml/minuto/kg. Las dosis parenterales únicas o las dosis intravenosas diarias, durante un período de 14 días, dieron como resultado semividas comparables. Las semividas fueron similares para la administración intravenosa (231 minutos, tras dosis de 34.5 mcg/kg) y para la administración subcutánea (210 minutos, tras dosificaciones de filgrastim de 3.45 mcg/kg). Infusiones intravenosas continuas durante 24 horas de 20 mcg/kg a lo largo de un período de 11 a 20 días produjeron concentraciones séricas de filgrastim en estado estacionario sin evidencia de acumulación de fármaco durante el período investigado. La biodisponibilidad absoluta de filgrastim después de la administración subcutánea es del 60 % al 70 %.

Poblaciones específicas

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de filgrastim en pacientes pediátricos después de la quimioterapia es similar a la de los adultos que recibieron las mismas dosis normalizadas según el peso; esto sugiere que no existe ninguna diferencia relacionada con la edad en la farmacocinética de los productos con filgrastim [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Insuficiencia renal

En un estudio con voluntarios sanos, sujetos con insuficiencia renal moderada y sujetos con enfermedad renal en fase terminal (n = 4 por grupo), se observaron mayores concentraciones séricas en sujetos con enfermedad renal en fase terminal. Sin embargo, no es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Deficiencia hepática

La farmacocinética y la farmacodinámica de filgrastim son similares entre sujetos con deficiencia hepática y sujetos sanos (n = 12/grupo). El estudio incluyó a 10 sujetos con deficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y 2 sujetos con deficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). Por lo tanto, no se considera necesario ajustar la dosis de ZARXIO en los pacientes con deficiencia hepática.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

El potencial carcinogénico de los productos con filgrastim no se ha estudiado. El filgrastim no indujo mutaciones genéticas bacterianas en presencia o ausencia de un sistema de enzimas metabolizadoras de fármacos. El filgrastim no tuvo ningún efecto observado en la fertilidad de ratas macho o hembra en dosis de hasta 500 mcg/kg.

13.2 Toxicología y farmacología en animales

Se administró filgrastim a monos, perros, hámsteres, ratas y ratones como parte de un programa de toxicología no clínica, que incluyó estudios de hasta 1 año de duración.

En los estudios de dosis repetidas, los cambios observados se atribuyeron a las acciones farmacológicas previstas de filgrastim (es decir, aumentos dependientes de la dosis en recuentos de glóbulos blancos, aumento de neutrófilos segmentados circulantes y aumento de mieloides: cociente eritroide en la médula ósea). El examen histopatológico del hígado y del bazo reveló evidencia de granulopoyesis extramedular en curso, y se observaron aumentos relacionados con la dosis en el peso del bazo en todas las especies. Todos estos cambios se revirtieron después de discontinuar el tratamiento.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora

La seguridad y la eficacia de filgrastim para disminuir la incidencia de infección, manifestada por neutropenia febril, en pacientes con neoplasias malignas no mieloides que recibieron fármacos antineoplásicos mielosupresores se establecieron en un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (Estudio 1).

En el estudio 1, los pacientes recibieron hasta 6 ciclos de quimioterapia intravenosa que incluyó ciclofosfamida y doxorubicina intravenosa el día 1; y etopósido los días 1, 2, y 3 de ciclos de 21 días. Se aleatorizó a los pacientes para recibir filgrastim (n = 99) en una dosis de 230 mcg/m² (4 a 8 mcg/kg/día) o placebo (n = 111). Se administró fármaco del estudio en forma subcutánea todos los días a partir del día 4, durante un máximo de 14 días. Se evaluó a un total de 210 pacientes para determinar la eficacia y de 207 pacientes para determinar la seguridad. Las características demográficas y las características de la enfermedad se equilibraron entre los grupos con una mediana de edad de 62 años (intervalo de 31 a 80); el 64 % eran hombres; 89 % caucásicos; 72 % con enfermedad extensiva y 28 % con enfermedad limitada.

El criterio de valoración de eficacia principal fue la incidencia de neutropenia febril. La neutropenia febril se definió como un ANC <1,000/mm³ y una temperatura >38.2 °C. El tratamiento con filgrastim dio como resultado una reducción clínica y estadísticamente significativa en la incidencia de infección, manifestada por neutropenia febril, 40 % de los pacientes tratados con filgrastim y 76 % de los pacientes tratados con placebo (p <0.001). También hubo reducciones estadísticamente significativas en la incidencia y la duración general de infección manifestada por neutropenia febril; la incidencia, gravedad y duración de neutropenia grave (ANC <500/mm³); la incidencia y la duración general de hospitalizaciones; y la cantidad de días de uso de antibiótico informados.

14.2 Pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia de inducción o consolidación

La seguridad y la eficacia de filgrastim para reducir el tiempo hasta la recuperación de neutrófilos y la duración de fiebre, tras el tratamiento con quimioterapia de inducción o consolidación de pacientes con AML se estableció en un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en pacientes con AML *de novo* recién diagnosticada (Estudio 4).

En el Estudio 4, la terapia de inducción inicial consistió en la administración de daunorrubicina intravenosa los días 1, 2 y 3; arabinósido de citosina los días 1 a 7; y etopósido los días 1 a 5. Se aleatorizó a los pacientes para recibir filgrastim subcutáneo (n = 259) en una dosis de 5 mcg/kg/día o placebo (n = 262) desde 24 horas después de la última dosis de quimioterapia hasta la recuperación de neutrófilos (ANC ≥1,000/mm³ durante 3 días consecutivos o ≥10,000/mm³ durante 1 día) o durante un máximo de 35 días. Las características demográficas y las características de la enfermedad se equilibraron entre grupos con una mediana de edad de 54 años (intervalo de 16 a 89); el 54 % eran hombres; recuento inicial de glóbulos blancos (65 % - <25,000 /mm³ y 27 % >100,000/mm³); 29 % citogenética desfavorable.

El criterio de valoración de eficacia principal fue la mediana de duración de neutropenia grave definida como recuento de neutrófilos <500/mm³. El tratamiento con filgrastim provocó una reducción clínica y estadísticamente significativa en la mediana de la cantidad de días de neutropenia grave, pacientes tratados con filgrastim 14 días, pacientes tratados con placebo 19 días (p = 0.0001: diferencia de 5 días [CI del 95 %: -6.0, -4.0]). Hubo una reducción en la mediana de la duración del uso de antibióticos intravenosos, pacientes tratados con filgrastim: 15 días frente a pacientes tratados con

placebo: 18.5 días; una reducción en la mediana de la duración de hospitalizaciones, pacientes tratados con filgrastim: 20 días frente a pacientes tratados con placebo: 25 días.

No se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de filgrastim y placebo en la tasa de remisión completa (69 %, filgrastim; 68 %, placebo), la mediana de tiempo hasta la remisión de todos los pacientes aleatorizados (165 días, filgrastim; 186 días, placebo), o la mediana de la supervivencia general (380 días, filgrastim; 425 días, placebo).

14.3 Pacientes con cáncer sometidos a trasplante de médula ósea

La seguridad y la eficacia de filgrastim para reducir la duración de neutropenia en pacientes con neoplasias malignas no mieloides sometidos a quimioterapia mieloablative seguida de trasplante autólogo de médula ósea se evaluó en 2 ensayos aleatorizados y controlados de pacientes con linfoma (Estudio 6 y Estudio 9). La seguridad y la eficacia de filgrastim para reducir la duración de neutropenia en pacientes sometidos a quimioterapia mieloablative seguida de trasplante alogénico de médula ósea se evaluó en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo (Estudio 10).

En el Estudio 6, los pacientes con enfermedad de Hodgkin recibieron un régimen preparatorio de ciclofosfamida intravenosa, etopósido y BCNU (“CVP”), y los pacientes con linfoma no Hodgkin recibieron BCNU intravenoso, etopósido, arabinósido de citosina y melfalán (“BEAM”). Hubo 54 pacientes aleatorizados 1:1:1 al grupo de control, filgrastim 10 mcg/kg/día y filgrastim 30 mcg/kg/día como una infusión continua de 24 horas comenzando 24 horas después de una infusión de médula ósea durante un máximo de 28 días. La mediana de edad fue de 33 años (intervalo de 17 a 57); el 56 % eran hombres; 69 % enfermedad de Hodgkin y 31 % linfoma no Hodgkin.

El criterio de valoración de eficacia principal fue la duración de neutropenia grave, ANC $<500/\text{mm}^3$. Se produjo una reducción estadísticamente significativa en la mediana del número de días de neutropenia grave (ANC $<500/\text{mm}^3$) en los grupos tratados con filgrastim frente al grupo de control (23 días en el grupo de control, 11 días en el grupo de 10 mcg/kg/día y 14 días en el grupo de 30 mcg/kg/día [11 días en los grupos de tratamiento combinado, $p = 0.004$]).

En el Estudio 9, los pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin recibieron un régimen preparatorio de ciclofosfamida intravenosa, etopósido y BCNU (“CVP”). Hubo 43 pacientes evaluables aleatorizados para recibir infusión subcutánea continua de filgrastim 10 mcg/kg/día ($n = 19$), filgrastim 30 mcg/kg/día ($n = 10$) y sin tratamiento ($n = 14$) comenzando el día después de la infusión de médula durante un máximo de 28 días. La mediana de edad fue de 33 años (intervalo de 17 a 56); el 67 % eran hombres; 28 % enfermedad de Hodgkin y el 72 % linfoma no Hodgkin.

El criterio de valoración de eficacia principal fue la duración de la neutropenia grave. Hubo una reducción estadísticamente significativa en la mediana de la cantidad de días de neutropenia grave (ANC $<500/\text{mm}^3$) en los grupos tratados con filgrastim frente al grupo de control (21.5 días en el grupo de control frente a 10 días en los grupos tratados con filgrastim, $p < 0.001$). La cantidad de días de neutropenia febril también se redujo de manera significativa en este estudio (13.5 días en el grupo de control frente a 5 días en los grupos tratados con filgrastim, $p < 0.0001$).

En el Estudio 10, se aleatorizó a 70 pacientes con trasplante de médula ósea programado por diversas afecciones subyacentes utilizando múltiples regímenes preparatorios para recibir filgrastim $300 \text{ mcg}/\text{m}^2/\text{día}$ ($n = 33$) o placebo ($n = 37$) los días 5 a 28 después de la infusión de médula. La mediana de edad fue de 18 años (intervalo de 1 a 45), y el 56 % eran hombres. Las enfermedades subyacentes fueron: 67 % neoplasia maligna hematológica, 24 % anemia aplásica, 9 % otras. Se produjo una reducción estadísticamente significativa en la mediana de la cantidad de días de neutropenia grave en el grupo tratado frente al grupo de control (19 días en el grupo de control y 15 días en el grupo de tratamiento, $p < 0.001$) y en el tiempo hasta la recuperación de ANC a $\geq 500/\text{mm}^3$ (21 días en el grupo de control y 16 días en el grupo de tratamiento, $p < 0.001$).

14.4 Pacientes sometidos a terapia y recolección de células progenitoras autólogas en sangre periférica

La seguridad y la eficacia de filgrastim para movilizar células progenitoras autólogas en sangre periférica para su recolección mediante leucocitaféresis quedaron respaldadas por la experiencia en ensayos no controlados, y en un ensayo

aleatorizado para comparar el rescate de células madre hematopoyéticas utilizando células progenitoras autólogas en sangre periférica movilizadas por filgrastim hasta la médula ósea autóloga (Estudio 11). Los pacientes en todos estos ensayos se sometieron a un régimen de movilización/recolección similar: el filgrastim se administró durante 6 a 7 días, en la mayoría de los casos, el procedimiento de aféresis se produjo los días 5, 6 y 7. La dosis de filgrastim osciló entre 10 y 24 mcg/kg/día y se administró en forma subcutánea mediante inyección o infusión intravenosa continua.

El injerto se evaluó en 64 pacientes que se sometieron a trasplante utilizando células progenitoras hematopoyéticas autólogas movilizadas por filgrastim en ensayos no controlados. Dos de los 64 pacientes (3 %) no alcanzaron los criterios del injerto, definidos por el recuento de plaquetas $\geq 20,000/\text{mm}^3$ hasta el día 28. En ensayos clínicos de filgrastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas, se administró filgrastim a pacientes en dosis de entre 5 a 24 mcg/kg/día después de la reinfusión de células recolectadas hasta alcanzar un ANC sostenible ($\geq 500/\text{mm}^3$). No se ha estudiado la tasa de injerto de estas células en la ausencia de trasplante posterior a filgrastim.

El Estudio 11 fue un estudio aleatorizado, no cegado, de pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin sometidos a quimioterapia mieloablativa, 27 pacientes recibieron células progenitoras hematopoyéticas autólogas movilizadas con filgrastim y 31 pacientes recibieron médula ósea autóloga. El régimen preparatorio fue BCNU intravenoso, etopósido, arabinósido de citosina y melfalán (“BEAM”). Los pacientes recibieron filgrastim una vez al día 24 horas después de la infusión de células madre en una dosis de 5 mcg/kg/día. La mediana de edad fue de 33 años (intervalo de 1 a 59); el 64 % eran hombres; 57 % enfermedad de Hodgkin y 43 % linfoma no Hodgkin. El criterio de valoración de eficacia principal fue la cantidad de días de transfusiones de plaquetas. Los pacientes aleatorizados para recibir células progenitoras autólogas en sangre periférica movilizadas por filgrastim en comparación con los que recibieron la médula ósea autóloga tuvieron significativamente menos días de transfusiones plaquetarias (mediana de 6 frente a 10 días).

14.5 Pacientes con neutropenia crónica grave

La seguridad y la eficacia de filgrastim para reducir la incidencia y la duración de las secuelas de neutropenia (es decir, fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) en adultos sintomáticos y pacientes pediátricos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática se estableció en un ensayo aleatorizado y controlado realizado en pacientes con neutropenia grave (Estudio 7).

Los pacientes elegibles para el Estudio 7 tenían antecedentes de neutropenia crónica grave documentada con un ANC $< 500/\text{mm}^3$ en tres ocasiones durante un período de 6 meses, o en pacientes con neutropenia cíclica 5 días consecutivos de ANC $< 500/\text{mm}^3$ por ciclo. Además, los pacientes debían haber experimentado una infección clínicamente significativa durante los 12 meses previos. Se aleatorizó a los pacientes a un período de observación de 4 meses seguido de tratamiento con filgrastim o tratamiento inmediato con filgrastim. La mediana de edad fue de 12 años (intervalo de 7 meses a 76 años); el 46 % eran hombres; 34 % neutropenia idiopática, 17 % neutropenia cíclica y 49 % neutropenia congénita. El filgrastim se administró de manera subcutánea. La dosis de filgrastim se determinó según la categoría de neutropenia.

Dosis inicial de filgrastim:

- Neutropenia idiopática: 3.6 mcg/kg/día.
- Neutropenia cíclica: 6 mcg/kg/día.
- Neutropenia congénita: 6 mcg/kg/día divididos 2 veces por día.

La dosis aumentó gradualmente a 12 mcg/kg/día divididos 2 veces por día en caso de que no hubiera respuesta.

El criterio de eficacia principal fue la respuesta al tratamiento con filgrastim. La respuesta del ANC desde el inicio ($< 500/\text{mm}^3$) se definió de la siguiente manera:

- Respuesta completa: mediana del ANC $> 1,500/\text{mm}^3$.
- Respuesta parcial: mediana del ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ y $\leq 1,500/\text{mm}^3$ con un aumento mínimo del 100 %.

- Sin respuesta: mediana del ANC <500/mm³.

Hubo 112 de 123 pacientes que demostraron una respuesta completa o parcial al tratamiento con filgrastim.

Los criterios de valoración de eficacia adicionales incluyeron una comparación entre los pacientes aleatorizados a 4 meses de observación y los pacientes que recibieron filgrastim de los parámetros siguientes:

- Incidencia de la infección.
- Incidencia de la fiebre.
- Duración de la fiebre.
- Incidencia, duración y gravedad de las úlceras orofaríngeas.
- Cantidad de días de uso de antibióticos.

La incidencia de cada uno de estos 5 parámetros clínicos fue inferior en el grupo de filgrastim en comparación con el grupo de control para las cohortes en cada una de las 3 categorías de diagnóstico principales. Un análisis de varianza no mostró ninguna interacción significativa entre el tratamiento y el diagnóstico, lo que sugiere que la eficacia no difirió de manera sustancial en las diferentes enfermedades. Aunque filgrastim redujo considerablemente la neutropenia en todos los grupos de pacientes, en los pacientes con neutropenia cíclica los ciclos persistieron, pero el período de neutropenia se acortó a 1 día.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Inyección: Jeringas precargadas, sin conservantes, de dosis única, con un capuchón de protección UltraSafe Passive[®], que contiene 300 mcg/0.5 ml de una solución límpida e incolora o ligeramente amarillenta de filgrastim-sndz.

- Paquete de 1 jeringa precargada (NDC 61314-318-01).
- Paquete de 10 jeringas precargadas (envases múltiples) (NDC 61314-318-10).

Inyección: Jeringas precargadas, sin conservantes, de dosis única, con un capuchón de protección UltraSafe Passive[®], que contiene 480 mcg/0.8 ml de una solución límpida e incolora o ligeramente amarillenta de filgrastim-sndz.

- Paquete de 1 jeringa precargada (NDC 61314-326-01).
- Paquete de 10 jeringas precargadas (envases múltiples) (NDC 61314-326-10).

Personas sensibles al látex: La tapa de la aguja extraíble de la jeringa precargada con ZARXIO contiene látex de caucho natural que puede causar una reacción alérgica. No se ha estudiado el uso seguro de ZARXIO en las personas sensibles al látex.

Almacenamiento:

Almacene en el refrigerador de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) en el paquete original protegido de la luz. Evite agitar. Evite congelar. Antes de la inyección, ZARXIO se puede dejar a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas. Toda jeringa precargada que quede a más de 25 °C (77 °F) durante más de 24 horas se debe desechar.

Evite congelar; si se congela, descongele en el refrigerador antes de la administración. Deseche ZARXIO si se congela más de una vez.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso). Revise estos pasos para la administración directa del paciente con pacientes y cuidadores. El objetivo de la

capacitación brindada por el proveedor de atención médica debe ser asegurar que los pacientes y cuidadores puedan realizar de manera satisfactoria todos los pasos que se indican en las Instrucciones de uso de la jeringa precargada con ZARXIO, incluso mostrar al paciente o al cuidador cómo medir la dosis requerida, en particular, si un paciente recibe una dosis que no sea la jeringa precargada completa. Si un paciente o cuidador no logra demostrar que pueden medir la dosis y administrar el producto de manera satisfactoria, debe considerar si el paciente es un candidato apropiado para la autoadministración de ZARXIO.

Instruya a los pacientes sobre los siguientes riesgos y los riesgos potenciales de ZARXIO:

- Se puede producir la ruptura o el agrandamiento del bazo. Los síntomas incluyen dolor abdominal en el cuadrante superior izquierdo o dolor en el hombro izquierdo. Indique a los pacientes que informen el dolor en estas áreas a su médico de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Se puede producir disnea, con o sin fiebre, que progrese a síndrome de dificultad respiratoria aguda. Indique a los pacientes que informen casos de disnea a su médico de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Se pueden producir reacciones alérgicas graves, que pueden estar indicadas por erupción, edema facial, sibilancias, disnea, hipotensión o taquicardia. Indique a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si observan signos o síntomas de reacción de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- En pacientes con enfermedad de células falciformes, se han producido crisis de células falciformes y muertes. Analice los riesgos y beneficios potenciales para los pacientes con enfermedades de células falciformes antes de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos humanos [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Se puede producir glomerulonefritis. Los síntomas incluyen hinchazón del rostro y los tobillos, orina oscura o sangre en la orina, o disminución en la producción de orina. Indique a los pacientes que informen signos o síntomas de glomerulonefritis a su médico de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Se puede producir vasculitis cutánea, que puede estar indicada por púrpura o eritema. Indique a los pacientes que informen signos o síntomas de vasculitis a su médico de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*].
- La aortitis puede ocurrir. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios. Aconseje a los pacientes que informen a su médico los signos y síntomas de la aortitis inmediatamente [*consulte Advertencias y precauciones (5.15)*].

Indique lo siguiente a los pacientes que se autoadministran ZARXIO mediante la jeringa precargada:

- La importancia de seguir las Instrucciones de uso correspondientes.
- Los peligros de reutilizar agujas y jeringas.
- La importancia de seguir los requisitos locales para el correcto desecho de las jeringas usadas.
- La importancia de informar al proveedor de atención médica si se presenta alguna dificultad a la hora de medir o administrar contenidos parciales de la jeringa precargada con ZARXIO.

ZARXIO® (filgrastim-sndz)

ZARXIO es una marca comercial registrada de Novartis AG

UltraSafe Passive es una marca comercial registrada de Safety Syringes, Inc.

Fabricado por:

Sandoz, Inc., Princeton, NJ 08540

Número de licencia en los EE. UU. 2003

En:

Sandoz GmbH

Langkampfen, Austria

Producto de Austria

Información para el paciente
ZARXIO® (zar-zi-o)
(filgrastim-sndz)
inyección

¿Qué es ZARXIO?

ZARXIO es una forma artificial de factores de crecimiento estimulantes de colonias de granulocitos (granulocyte colony stimulating growth factor, G-CSF). El G-CSF es una sustancia que el cuerpo produce. Estimula el crecimiento de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos importantes en la lucha del cuerpo contra las infecciones.

No reciba ZARXIO si ha tenido una reacción alérgica grave a G-CSF humanos, como productos con filgrastim o pegfilgrastim.

Antes de recibir ZARXIO, informe a su proveedor de atención médica todas sus afecciones médicas, inclusive lo siguiente:

- Padece un trastorno de células falciformes.
- Tiene problemas renales.
- Está recibiendo radioterapia.
- Es alérgico al látex. La tapa de la aguja en la jeringa precargada contiene caucho natural seco (derivado del látex). No debe administrar ZARXIO usando la jeringa precargada si es alérgico al látex.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si ZARXIO perjudicará a su bebé en gestación.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si ZARXIO pasa a la leche materna.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré ZARXIO?

- Las inyecciones de ZARXIO pueden ser administradas por un **proveedor de atención médica** o enfermero mediante infusión intravenosa (i.v.) o debajo de la piel (inyección subcutánea). Su **proveedor de atención médica** podrá decidir que usted o su cuidador coloque las inyecciones subcutáneas en su hogar. Si se administra ZARXIO en su casa, consulte las "Instrucciones de uso" detalladas que vienen junto con ZARXIO para obtener información sobre cómo preparar e inyectar una dosis de ZARXIO.
- Su **proveedor de atención médica** debe mostrarles a usted y a su cuidador cómo preparar e inyectar ZARXIO antes de usarlo.
- El proveedor de atención médica le indicará cuánto ZARXIO inyectar y cuándo hacerlo. No cambie su dosis o detenga el uso de ZARXIO a menos que su **proveedor de atención médica** se lo indique.
- No debe inyectar una dosis de ZARXIO de menos de 0.3 ml (180 mcg) de una jeringa precargada con ZARXIO. Una dosis de menos de 0.3 ml no puede medirse con precisión con una jeringa precargada con ZARXIO.
- Si recibe ZARXIO porque también recibe quimioterapia, la dosis de ZARXIO se debe inyectar al menos 24 horas antes o 24 horas después de la dosis de quimioterapia. Su **proveedor de atención médica** realizará análisis de sangre para controlar su recuento de glóbulos blancos y, si es necesario, ajustará su dosis de ZARXIO.
- Si omite una dosis de ZARXIO, hable con su **proveedor de atención médica** sobre cuándo debería recibir la dosis siguiente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ZARXIO? ZARXIO puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Ruptura del bazo.** El bazo podría aumentar de tamaño y romperse. Una rotura de bazo puede causar la muerte. Llame a su **proveedor de atención médica** de inmediato si siente dolor en la parte superior izquierda del estómago (abdomen) o en el hombro izquierdo.
- **Un problema pulmonar grave llamado ARDS.** Llame a su **proveedor de atención médica** o reciba atención médica de emergencia de inmediato si presenta falta de aliento con fiebre o sin ella, problemas para respirar o respiración acelerada.
- **Reacciones alérgicas graves.** ZARXIO puede causar reacciones alérgicas graves. Estas reacciones pueden causar sarpullido por todo el cuerpo, falta de aliento, sibilancias, mareos, hinchazón alrededor de la boca o los ojos, frecuencia cardíaca acelerada y sudor. Si tiene alguno de estos síntomas, detenga el uso de ZARXIO y llame a su **proveedor de atención médica** o busque atención médica de emergencia de inmediato.
- **Crisis de células falciformes.** Es posible que presente una crisis grave de células falciformes, que podría ocasionar la muerte, si tiene un trastorno de células falciformes y recibe ZARXIO. Llame a su **proveedor de atención médica** de inmediato si tiene síntomas de crisis de células falciformes, como dolor o dificultad para respirar.
- **Lesión renal (glomerulonefritis).** ZARXIO puede causar lesión renal. Llame a su **proveedor de atención médica** de inmediato si manifiesta alguno de los siguientes síntomas:
 - hinchazón de cara o tobillos;
 - sangre en la orina u orina oscura;

- orina menos de lo habitual.

- **Síndrome de extravasación capilar.** ZARXIO puede provocar la filtración de líquido de los vasos sanguíneos a los tejidos del cuerpo. Esta afección se denomina “síndrome de extravasación capilar” (capillary leak syndrome, CLS). El CLS puede provocar la aparición rápida de síntomas que pueden ser potencialmente mortales. Reciba asistencia médica de emergencia inmediatamente si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:
 - Hinchazón o inflamación, y si orina con menor frecuencia.
 - Dificultad para respirar.
 - Hinchazón del área del estómago (abdomen) y sensación de saciedad.
 - Mareos o sensación de desmayo.
 - Sensación de cansancio general.
- **Disminución del recuento de plaquetas (trombocitopenia).** Su proveedor de atención médica analizará su sangre durante el tratamiento con ZARXIO. Informe a su **proveedor de atención médica** si presenta sangrado o moretones inusuales durante el tratamiento con ZARXIO. Esto podría ser un signo de disminución del recuento de plaquetas, que puede reducir la capacidad de coagulación de la sangre.
- **Aumento del recuento de glóbulos blancos (leucocitosis).** Su **proveedor de atención médica** analizará su sangre durante el tratamiento con ZARXIO.
- **Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis cutánea).** Informe a su **proveedor de atención médica** de inmediato si presenta puntos color púrpura o enrojecimiento en la piel.
- **Inflamación de la aorta (aortitis).** Se ha informado de inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta la sangre desde el corazón al cuerpo) en pacientes que recibieron productos de filgrastim. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, cansancio y dolor de espalda. Llame a su proveedor de atención médica si experimenta estos síntomas.

Los efectos secundarios más frecuentes experimentados por pacientes que recibieron ZARXIO incluyen los siguientes:

- Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia: fiebre, dolor, erupción cutánea, tos y falta de aire.
- Pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia: dolor, hemorragia nasal y erupción cutánea.
- Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia seguida de trasplante de médula ósea: erupción.
- Pacientes con neutropenia crónica grave: dolor, disminución de glóbulos rojos, sangrado nasal, diarrea, disminución de la sensibilidad y pérdida de cabello.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de ZARXIO.

Llame a su **proveedor de atención médica** para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar ZARXIO?

- Conserve ZARXIO en el refrigerador a una temperatura de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C).
- No congele.
- Conserve ZARXIO en el paquete original para protegerlo de la luz.
- **No** agite ZARXIO.
- Saque ZARXIO del refrigerador 30 minutos antes de usar y deje que tome temperatura ambiente antes de prepararlo para la inyección.
- ZARXIO puede quedar a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas. Deseche (bote) todo ZARXIO que haya quedado a temperatura ambiente por más de 24 horas.
- Después de inyectar su dosis, deseche (bote) cualquier ZARXIO sin usar que quede en la jeringa precargada. No guarde ZARXIO sin usar en la jeringa precargada para usarlo más tarde.

Mantenga ZARXIO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ZARXIO:

A veces, los medicamentos se recetan con propósitos distintos de los mencionados en el folleto de Información para el paciente. No use ZARXIO para una afección para la cual no haya sido recetado. No comparta ZARXIO con otras personas, incluso si presentaran los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño. Puede solicitar a su farmacéutico o a su **proveedor de atención médica** información acerca de ZARXIO redactada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de ZARXIO?

Ingrediente activo: filgrastim-sndz

Ingredientes inactivos: ácido glutámico, polisorbato 80, sorbitol, hidróxido de sodio, agua para la inyección

Fabricado por: Sandoz Inc., Princeton, NJ 08540, Número de licencia de los EE. UU. 2003, en: Sandoz GmbH, Langkampfen, Austria, Producto de Austria

Para obtener más información, visite www.zarxio.com o llame al 1-800-525-8747.

Esta información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: 08/2019

**Instrucciones de uso
ZARXIO® (zar-zi-o)
(filgrastim-sndz)
inyección**

Importante:

- **No se inyecte a sí mismo ni a nadie más hasta que le hayan indicado cómo inyectar ZARXIO.** Su proveedor de atención médica o enfermero le mostrará cómo preparar e inyectar ZARXIO correctamente con la jeringa precargada con ZARXIO y el capuchón de protección UltraSafe Passive®. Hable con su proveedor de atención médica o enfermero si tiene alguna pregunta.
- No debe inyectar una dosis de ZARXIO inferior a 0.3 ml (180 mcg) de una jeringa precargada con ZARXIO. Una dosis de menos de 0.3 ml no puede medirse con precisión con una jeringa precargada con ZARXIO.
- **No use** la jeringa precargada con ZARXIO si el sello del paquete externo o el sello del blíster están rotos.
- Mantenga la jeringa precargada con ZARXIO en el paquete sellado hasta que esté listo para usarla.
- **La tapa de la aguja en la jeringa precargada contiene caucho natural (derivado del látex). No manipule la jeringa precargada si es alérgico al látex.**
- La jeringa precargada tiene un capuchón de protección que se activa para cubrir la aguja después de aplicar la inyección. El capuchón de protección evitará que cualquier persona que manipule la jeringa precargada sufra lesiones por punción con la aguja.
- Evite tocar las lengüetas del capuchón de protección en la jeringa antes de usar. Si las toca, podría hacer que el capuchón de protección de la jeringa se active antes de tiempo.
- No retire la tapa de la aguja hasta justo antes de aplicar la inyección.
- Deseche (bote) la jeringa precargada con ZARXIO que usó inmediatamente después de usarla. **No vuelva a usar una jeringa precargada con ZARXIO.** Consulte “¿Cómo debo desechar las jeringas precargadas con ZARXIO usadas?” al final de estas Instrucciones de uso.

¿Cómo debo guardar ZARXIO?

- Conserve ZARXIO en el refrigerador a una temperatura de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C).
- Evite congelar ZARXIO. Si está congelado, descongélelo en el refrigerador antes de usarlo. Deséchelo (bótelo) si ha estado congelado más de 1 vez.
- Conserve ZARXIO en el paquete original para protegerlo de la luz.
- **No agite ZARXIO.**
- Saque ZARXIO del refrigerador 30 minutos antes de usar y deje que tome temperatura ambiente antes de prepararlo para la inyección.
- ZARXIO puede quedar a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas. **Deseche (bote) todo ZARXIO que haya quedado a temperatura ambiente por más de 24 horas.**
- Después de inyectar su dosis, deseche (bote) cualquier ZARXIO sin usar que quede en la jeringa precargada. No guarde ZARXIO sin usar en la jeringa precargada para usarlo más tarde.

Mantenga ZARXIO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

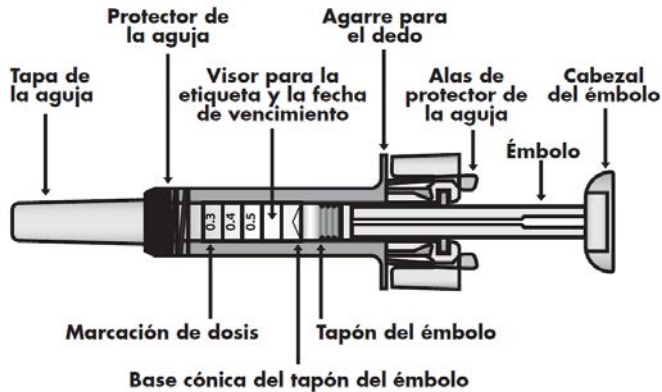
Acerca de la jeringa precargada con ZARXIO:

- Las jeringas precargadas de ZARXIO se presentan en dos concentraciones. Según su receta, recibirá jeringas precargadas de ZARXIO que contienen 300 mcg/0.5 ml o 480 mcg/0.8 ml de medicamento. Su proveedor de atención médica determinará la dosis en mililitros (ml) que deberá recibir en función de su peso corporal.
- Cuando reciba las jeringas precargadas de ZARXIO, siempre controle que:

- El nombre ZARXIO aparezca en el paquete y en la etiqueta de la jeringa precargada.
- La fecha de vencimiento en la etiqueta de la jeringa precargada no esté fuera de término. **No debe usar una jeringa precargada después de la fecha que se indica en la etiqueta.**
- La concentración de ZARXIO (cantidad de microgramos en el paquete que contiene la jeringa precargada) sea la misma que le indicó el proveedor de atención médica.

Partes de la jeringa precargada con ZARXIO (vea la Figura A). Se muestra como ejemplo la jeringa precargada con ZARXIO 300 mcg/0.5 ml.

Figura A



Qué necesita para la inyección:

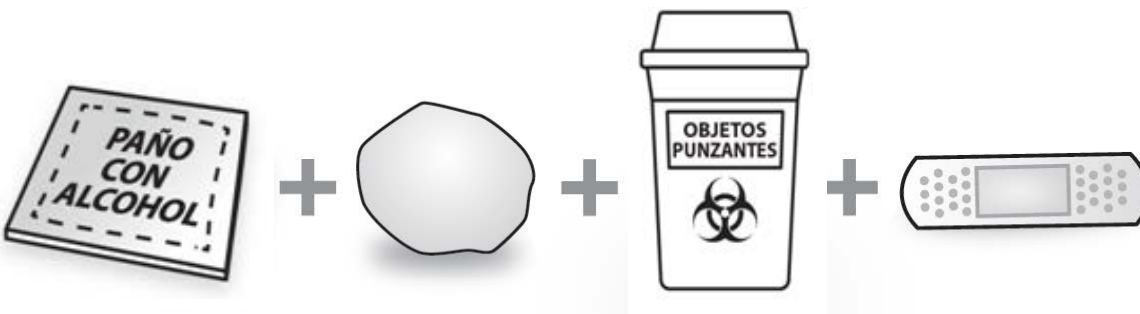
Se incluye en el paquete:

- Una jeringa precargada con ZARXIO nueva.

No se incluye en el paquete **(vea la Figura B):**

- 1 paño con alcohol.
- 1 trozo de algodón o gasa.
- Recipiente para desechar objetos punzantes.
- 1 venda adhesiva.

Figura B



Consulte “¿Cómo debo desechar las jeringas precargadas de ZARXIO usadas?” al final de estas Instrucciones de uso.

Cómo preparar la jeringa precargada con ZARXIO

Paso 1. Busque una superficie de trabajo limpia, lisa y bien iluminada.

Paso 2. Retire del refrigerador la caja que contiene la jeringa precargada con ZARXIO y déjela **cerrada sobre la superficie de trabajo** durante aproximadamente 30 minutos para que alcance la temperatura ambiente.

Paso 3. Lávese bien las manos con agua y jabón.

Paso 4. Retire la jeringa precargada con ZARXIO de la caja externa y retírela del blíster.

Paso 5. Verifique la fecha de vencimiento. No use la jeringa precargada con ZARXIO si ha pasado la fecha de vencimiento.

Paso 6. Revise el visor de la jeringa precargada con ZARXIO. El líquido en el interior debe ser transparente. El aspecto debe ser entre incoloro y levemente amarillo. Es posible que vea una pequeña burbuja de aire en el líquido. Esto es normal. **No use** la jeringa precargada si el líquido contiene partículas visibles o si está turbio o decolorado. Devuelva a la farmacia la jeringa precargada con ZARXIO y el paquete en el que vino.

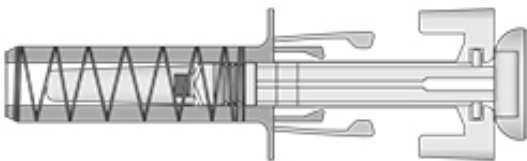
Paso 7. No use la jeringa precargada con ZARXIO si está rota. Devuelva a la farmacia la jeringa precargada rota y la caja en la que la recibió.

Paso 8. Asegúrese de que el capuchón de protección de plástico transparente esté cubriendo el cilindro de la jeringa de vidrio. Si el capuchón de protección transparente cubre la tapa de la aguja (**vea la Figura C**), el capuchón de protección ya ha sido activado. **No use la jeringa precargada.**

Tome otra jeringa precargada que no haya sido activada y que esté lista para usar (**vea la Figura D**).

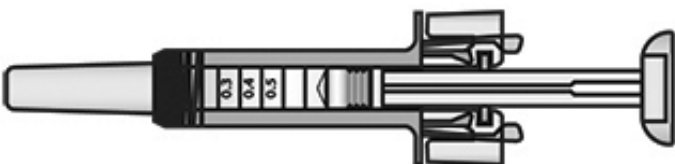
La **Figura C** muestra un capuchón de protección que ya ha sido activado. **No use una jeringa precargada con ZARXIO que haya sido activada.**

Figura C: No usar.



La **Figura D** muestra un capuchón de protección que aún no ha sido activado. La jeringa precargada está lista para usar.

Figura D: Lista para usar.



Paso 9. Elija el lugar de la inyección:

- Las zonas del cuerpo que puede usar como lugar de inyección incluyen:
 - La parte delantera de los muslos (**vea la Figura E**).
 - La parte inferior de la zona del estómago (abdomen), pero no en la zona que está 2 pulgadas alrededor del ombligo (**vea la Figura E**).
 - Si un cuidador aplica la inyección.
 - La parte superior externa de los brazos (**vea la Figura E y la Figura F**).
 - Las zonas superiores de las nalgas (**vea la Figura F**).
- Elija un lugar diferente cada vez que se aplique una inyección.
- **No** coloque la inyección en zonas en donde la piel sea sensible o presente hematomas, enrojecimiento, descamación o durezas. Evite las áreas con cicatrices o estrías.

Figura E

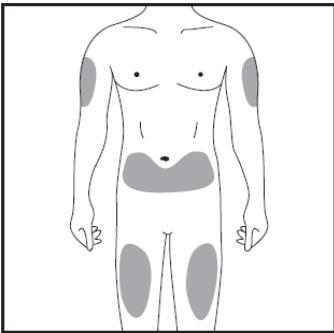
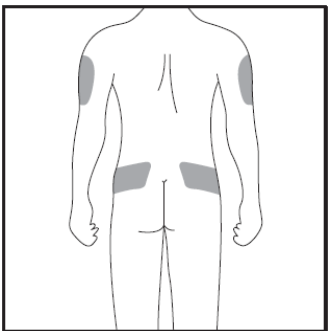


Figura F



Paso 10. Limpie el lugar de la inyección; para ello, use la toallita con alcohol y realice movimientos circulares. Déjelo secar antes de colocar la inyección. No vuelva a tocar la zona que limpió antes de colocar la inyección.

Cómo colocar la inyección

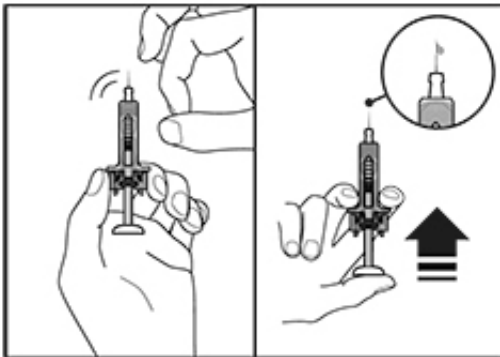
Paso 11. Sostenga la jeringa precargada desde el cuerpo (el capuchón de protección de plástico transparente) con la aguja apuntando hacia arriba (**vea la Figura G**). Sujetar la jeringa con la aguja hacia arriba ayuda a evitar que el medicamento gotee por la aguja. Retire cuidadosamente la tapa de la aguja tirando de forma recta. Deseche la tapa de la aguja.

Figura G



Paso 12. Verifique si en la jeringa hay burbujas de aire. Golpee suavemente la jeringa con los dedos hasta que la burbuja de aire suba hasta la parte superior de la jeringa (**vea la Figura H**). Lentamente, empuje el émbolo para quitar el aire de la jeringa y deténgase cuando vea aparecer una pequeña gota en la punta de la aguja (**vea la Figura H**).

Figura H



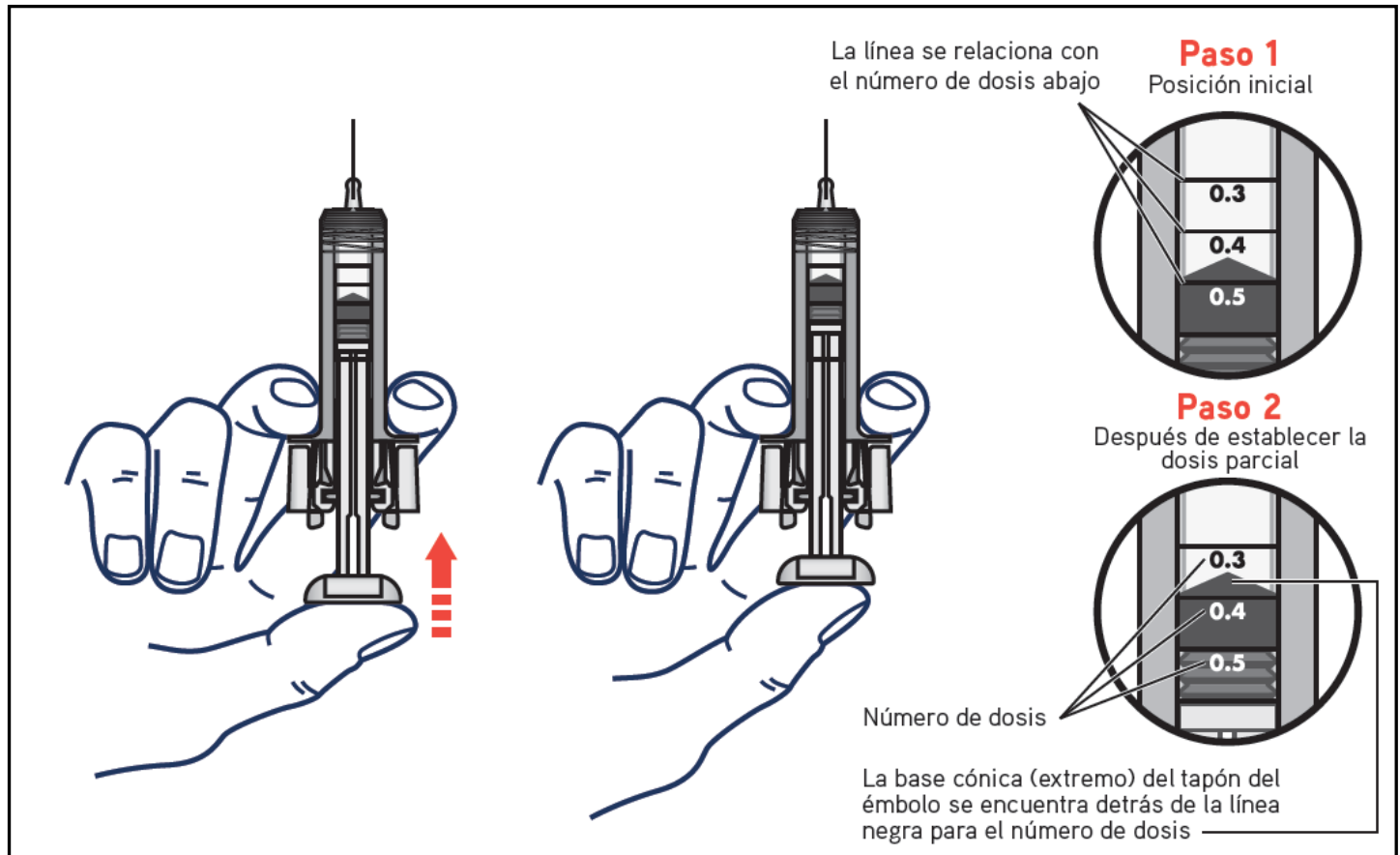
Paso 13. Sujetando la jeringa como se muestra, presione lentamente el émbolo para eliminar el exceso de medicamento hasta que el borde de la base cónica del tapón del émbolo esté alineado con la marca de la jeringa que corresponde a su dosis recetada. Vea la **Figura I**, ejemplo de una dosis de 0.4 ml.

Tenga cuidado de no tocar las lengüetas del capuchón de protección antes de usarla. El capuchón de protección podría activarse antes de tiempo.

Verifique nuevamente que la jeringa contenga la dosis correcta de ZARXIO.

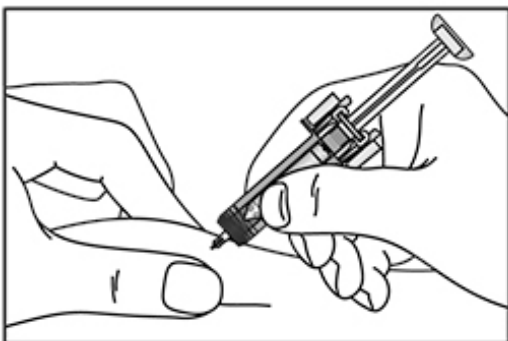
Llame a su proveedor de atención médica o enfermero si tiene problemas para medir o inyectar su dosis de ZARXIO.

Figura I



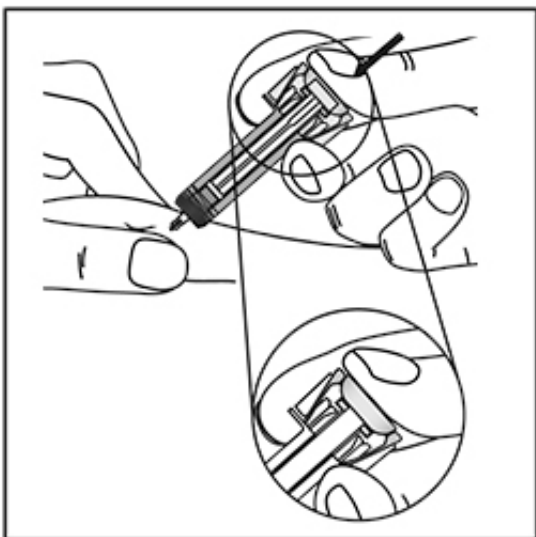
Paso 14. Con una mano, pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección. Con la otra mano, introduzca la aguja en la piel como se muestra (**vea la Figura J**). Presione la aguja hasta el fondo para asegurarse de inyectar la dosis completa.

Figura J



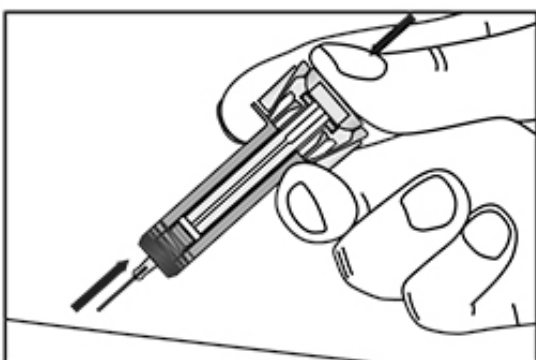
Paso 15. Sujete la jeringa precargada con ZARXIO tal como se muestra (**vea la Figura K**). Presione lentamente el émbolo hasta el fondo de modo que la cabeza del émbolo quede completamente entre las lengüetas del capuchón de protección. Mantenga el émbolo totalmente presionado mientras deja la jeringa en el lugar por 5 segundos.

Figura K



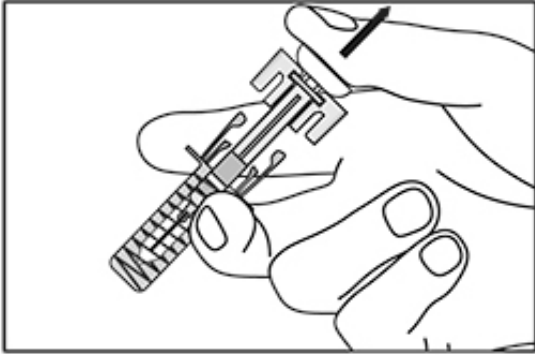
Paso 16. Mantenga el émbolo presionado hasta el tope mientras extrae cuidadosamente la aguja del lugar de la inyección (**vea la Figura L**).

Figura L



Paso 17. Suelte lentamente el émbolo y deje que el capuchón de protección cubra automáticamente la aguja expuesta (**vea la Figura M**).

Figura M



Paso 18. Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección. Puede presionar una gasa o bola de algodón en el lugar de la inyección y mantenerla allí por 10 segundos. No frote el lugar de la inyección. Puede cubrir el lugar de la inyección con un pequeño vendaje adhesivo, si es necesario.

¿Cómo debo desechar (tirar) las jeringas precargadas de ZARXIO usadas?

Coloque las jeringas precargadas usadas en un recipiente para desechar objetos punzantes autorizados por la FDA inmediatamente después de usarlas (**vea la Figura N**). **No deseche (bote)** las jeringas precargadas con ZARXIO en la basura de su hogar.

Figura N



Si no tiene un recipiente para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente hogareño que reúna las siguientes condiciones:

- Esté hecho de plástico resistente.
- Se pueda cerrar con una tapa hermética, resistente a los pinchazos, que no permita la salida de elementos punzantes.
- Se mantenga en posición vertical y estable durante el uso.
- Sea a prueba de fugas.
- Esté debidamente etiquetado para advertir que contiene desechos peligrosos.

Cuando el recipiente para desechar objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad en relación con la manera correcta de desechar dicho recipiente. Es posible que existan leyes estatales o locales sobre cómo desechar agujas, jeringas y jeringas precargadas que estén usadas. Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzantes y para obtener información específica sobre la eliminación de objetos punzantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.

No reutilice la jeringa precargada.

No recicle la jeringa ni el recipiente para desechar objetos punzantes, ni los deseche en la basura de su hogar.

Importante: Mantenga siempre el recipiente para desechar objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Fabricado por: Sandoz Inc., Princeton, NJ 08540, Número de licencia de los EE. UU. 2003

En: Sandoz GmbH, Langkampfen, Austria, Producto de Austria

Revisado: abril de 2018

S-ZRX-1381439