

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

Inyección de ZARXIO® (filgrastim-sndz), para uso subcutáneo intravenoso Aprobación inicial en EE. UU.: 2015
ZARXIO (FILGRASTIM-SNDZ) ES BIOSIMILAR* A NEUPOGEN (FILGRASTIM).

----- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES -----

Posología y administración: Instrucciones de administración importantes (2.5)
09/2022

----- INDICACIONES Y USO -----

En un estudio, ZARXIO es un factor de crecimiento leucocitario indicado para:

- Disminuir la incidencia de la infección, que se manifiesta como neutropenia febril en pacientes con neoplasias malignas no mieloides que reciben fármacos antineoplásicos mielosupresores asociados a una incidencia significativa de neutropenia grave con fiebre (1.1).
- Reducir el tiempo hasta la recuperación de los neutrófilos y la duración de la fiebre, después del tratamiento con quimioterapia de inducción o consolidación de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) (1.2).
- Reducir la duración de la neutropenia y de las secuelas clínicas relacionadas con la neutropenia, p. ej., neutropenia febril, en pacientes con neoplasias malignas no mieloides que recibieron quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea (TMO) (1.3).
- Movilizar las células progenitoras hematopoyéticas autólogas en la sangre periférica para su recolección mediante leucoféresis (1.4).
- Reducir la incidencia y la duración de las secuelas de la neutropenia grave (p. ej., fiebre, infecciones, úlceras bucofaríngeas), en pacientes con síntomas de neutropenia congénita, cíclica o idiopática (1.5).

----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora, quimioterapia de inducción o consolidación para la LMA.
 - La dosis inicial recomendada es de 5 µg/kg/día 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 dosis recomendados y el momento de administración (2.1).
- Pacientes con cáncer que tuvieron un trasplante de médula ósea.
 - 10 µg/kg/día administrados como infusión intravenosa durante un máximo de 24 horas. Consulte la información de prescripción completa para conocer los ajustes de dosis recomendados y el momento de administración (2.2).
- Pacientes con recolección y terapia autóloga de células progenitoras en sangre periférica.
 - Inyección subcutánea de 10 µg/kg/día (2.3).
 - Administrar durante, al menos, 4 días antes del primer procedimiento de leucoféresis y continuar hasta la última leucoféresis (2.3).
- Pacientes con neutropenia congénita.
 - La dosis inicial recomendada es de 6 µg/kg por inyección subcutánea dos veces al día (2.4).
- Pacientes con neutropenia cíclica o idiopática.
 - La dosis inicial recomendada es de 5 µg/kg por inyección subcutánea dos veces al día (2.4).
- No se recomienda la administración directa de menos de 0.3 ml (180 µg) debido a la posibilidad de errores en la administración de la dosis (2.5).

----- FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIONES -----

- Inyección: 300 µg/0.5 ml en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja BD UltraSafe Passive® (3).
- Inyección: 480 µg/0.8 ml en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja BD UltraSafe Passive® (3).

----- CONTRAINDICACIONES -----

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

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- **Ruptura esplénica mortal:** Evalúe a los pacientes que notifiquen dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro para detectar un aumento del tamaño del bazo o de la ruptura esplénica (5.1).
- **Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA):** Evalúe a los pacientes que presenten fiebre e infiltrados pulmonares o dificultad respiratoria para detectar SDRA. Discontinúe la administración de ZARXIO en pacientes con SDRA (5.2).
- **Reacciones alérgicas graves, incluida anafilaxia:** Interrumpa de forma permanente el tratamiento con ZARXIO en pacientes con reacciones alérgicas graves (5.3).
- **Crisis de células falciformes mortales:** Discontinúe ZARXIO si se produce una crisis de células falciformes (5.4).
- **Glomerulonefritis:** Evalúe y considere reducir o interrumpir la dosis de ZARXIO si la causalidad es probable (5.5).
- **Síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA):** Monitoree a los pacientes con cáncer de mama y de pulmón que utilizan ZARXIO junto con un método de quimioterapia o radioterapia para detectar signos y síntomas de SMD/LMA (5.8).
- **Trombocitopenia:** Monitoree los recuentos de plaquetas (5.9).

----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes:

- Con neoplasias malignas no mieloides que reciben fármacos antineoplásicos mielosupresores (diferencia ≥5% en la incidencia en comparación con el placebo) son pirexia, dolor, erupción cutánea, tos y disnea (6.1).
- Con LMA (diferencia ≥2 % en la incidencia) son dolor, epistaxis y erupción cutánea (6.1).
- Con neoplasias malignas no mieloides que reciben quimioterapia mieloablativa seguida de TMO (diferencia ≥5 % en la incidencia) es erupción cutánea (6.1).
- Que se realizan movilización y recolección de células progenitoras en sangre periférica (incidencia ≥5 %) son dolor óseo, pirexia y cefalea (6.1).
- Con neutropenia crónica grave (*severe chronic neutropenia, SCN*) (diferencia ≥5 % en la incidencia) son dolor, anemia, epistaxis, diarrea, hipoestesia y alopecia (6.1).

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Sandoz, Inc. llamando al 1-800-525-8747 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando el sitio www.fda.gov/medwatch.

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA

*Biosimilar significa que el medicamento biológico se aprobó con base en datos que demuestran que es muy similar a un medicamento biológico aprobado por la FDA, conocido como medicamento de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia. Se ha demostrado la biosimilaridad de ZARXIO para las afecciones de uso (p. ej., indicaciones, regímenes de administración de dosis), concentraciones, formas posológicas y vías de administración descritas en su Información de prescripción completa.

Revisado: 09/2022

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Patients with Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy
- 1.2 Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Induction or Consolidation Chemotherapy
- 1.3 Patients with Cancer Undergoing Bone Marrow Transplantation
- 1.4 Patients Undergoing Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Collection and Therapy

1.5 Patients with Severe Chronic Neutropenia

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosage in Patients with Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy or Induction and/or Consolidation Chemotherapy for AML
- 2.2 Dosage in Patients with Cancer Undergoing Bone Marrow Transplantation

- 2.3 Dosage in Patients Undergoing Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Collection and Therapy
- 2.4 Dosage in Patients with Severe Chronic Neutropenia
- 2.5 Important Administration Instructions
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Splenic Rupture
 - 5.2 Acute Respiratory Distress Syndrome
 - 5.3 Serious Allergic Reactions
 - 5.4 Sickle Cell Disorders
 - 5.5 Glomerulonephritis
 - 5.6 Alveolar Hemorrhage and Hemoptysis
 - 5.7 Capillary Leak Syndrome
 - 5.8 Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML)
 - 5.9 Thrombocytopenia
 - 5.10 Leukocytosis
 - 5.11 Cutaneous Vasculitis
 - 5.12 Potential Effect on Malignant Cells
 - 5.13 Simultaneous Use with Chemotherapy and Radiation Therapy Not Recommended
 - 5.14 Nuclear Imaging
 - 5.15 Aortitis
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Trials Experience
 - 6.2 Immunogenicity

- 6.3 Postmarketing Experience
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Lactation
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
- 10 OVERDOSAGE**
- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
 - 13.2 Animal Toxicology and Pharmacology
- 14 CLINICAL STUDIES**
 - 14.1 Patients with Cancer Receiving Myelosuppressive Chemotherapy
 - 14.2 Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Induction or Consolidation Chemotherapy
 - 14.3 Patients with Cancer Undergoing Bone Marrow Transplantation
 - 14.4 Patients Undergoing Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Collection and Therapy
 - 14.5 Patients with Severe Chronic Neutropenia
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

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 a 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 hasta la recuperación de los neutrófilos y la duración de la fiebre, después del tratamiento de quimioterapia de inducción o consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) [consulte Estudios clínicos ([14.2](#))].

1.3 Pacientes con cáncer que tuvieron un 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 recibieron quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea [consulte Estudios clínicos ([14.3](#))].

1.4 Pacientes con recolección y terapia autóloga de células progenitoras en sangre periférica

ZARXIO está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas autólogas en la sangre periférica para su recolección mediante leucoféresis [consulte Estudios clínicos ([14.4](#))].

1.5 Pacientes con neutropenia crónica grave

ZARXIO está indicado para su administración crónica con el fin de reducir la incidencia y la duración de las secuelas de la neutropenia (p. ej., fiebre, infecciones, úlceras bucofaríngeas) en pacientes con síntomas de neutropenia congénita, cíclica o idiopática [consulte Estudios clínicos ([14.5](#))].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora o quimioterapia de inducción o consolidación para la LMA

La posología inicial recomendada de ZARXIO es de 5 µg/kg/día administrada en una única inyección diaria subcutánea por infusión intravenosa corta (de 15 a 30 minutos) o por infusión intravenosa continua. Realice un hemograma completo y un recuento de plaquetas antes de instituir la terapia con ZARXIO y monitoree dos veces por semana durante la terapia. Considere el aumento gradual de la dosis en incrementos de 5 µg/kg para cada ciclo de quimioterapia en función de la duración y la gravedad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN). Se recomienda dejar de tomar un ZARXIO en caso de que el RAN aumente más de 10,000/mm³ [consulte Advertencias y precauciones ([5.10](#))].

Administre ZARXIO al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. No administre ZARXIO en el plazo de 24 horas antes de la quimioterapia [consulte Advertencias y precauciones ([5.13](#))]. Por lo general, se observa un aumento transitorio del conteo de neutrófilos de 1 a 2 días después del inicio de la terapia con ZARXIO. Por lo tanto, para garantizar una respuesta terapéutica sostenida, se debe administrar ZARXIO a diario durante un máximo de 2 semanas o hasta que el RAN haya alcanzado 10,000/mm³ después del nadir de neutrófilos inducido por quimioterapia esperado. La duración de la terapia con ZARXIO para atenuar la neutropenia inducida por la quimioterapia puede depender del potencial mielosupresor del régimen de quimioterapia empleado.

2.2 Posología en pacientes con cáncer que tuvieron un trasplante de médula ósea

La posología recomendada de ZARXIO después de un trasplante de médula ósea (TMO) es de 10 µg/kg/día administrados en forma de infusión intravenosa durante un máximo de 24 horas. Administre la primera dosis de ZARXIO al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de médula ósea. Monitoree con frecuencia los hemogramas completos y los recuentos de plaquetas después del trasplante de médula ósea.

Durante el período de recuperación de los neutrófilos, ajuste la dosis diaria de ZARXIO según la respuesta de los neutrófilos (consulte la Tabla 1).

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

Recuento absoluto de neutrófilos	Ajuste de la dosis de ZARXIO
Cuando el RAN sea superior a 1,000/mm ³ durante 3 días consecutivos	Reducir a 5 µg/kg/día ¹
Luego, si el RAN sigue siendo superior a 1,000/mm ³ durante otros 3 días consecutivos	Discontinuar el tratamiento con ZARXIO
Luego, si el RAN disminuye a menos de 1,000/mm ³	Reanudar a 5 µg/kg/día

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

2.3 Posología en pacientes con recolección y terapia autóloga de células progenitoras en sangre periférica

La dosis recomendada de ZARXIO para la movilización de células progenitoras autóloga en la sangre periférica (*peripheral blood progenitor cells*, PBPC) es de 10 µg/kg/día administrados mediante inyección subcutánea. Administre ZARXIO durante, al menos, 4 días antes del primer procedimiento de leucoféresis y continúe hasta la última leucoféresis. Aunque no se ha establecido la duración óptima de la administración de ZARXIO y el programa de leucoféresis, se descubrió que la administración de filgrastim durante 6 a 7 días con leucoféresis en los días 5, 6 y 7 es segura y eficaz [*consulte Estudios clínicos (14.4)*]. Supervise los recuentos de neutrófilos después de 4 días de ZARXIO y discontinúe ZARXIO si el recuento de glóbulos blancos (WBC) aumenta a más de 100,000/mm³.

2.4 Posología en pacientes con neutropenia crónica grave

Antes de iniciar el tratamiento con ZARXIO en los pacientes con sospecha de neutropenia crónica, confirme el diagnóstico de neutropenia crónica grave (SCN) mediante la evaluación de hemogramas en serie con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas y la evaluación de la morfología y el cariotipo de la médula ósea. El uso de ZARXIO antes de la confirmación de un diagnóstico correcto de SCN puede afectar los esfuerzos diagnósticos y, por lo tanto, afectar o retrasar la evaluación y el tratamiento de una afección subyacente, que no sea la SCN, y que cause la neutropenia.

La dosis inicial recomendada en pacientes con neutropenia congénita es de 6 µg/kg en forma de inyección subcutánea dos veces al día y en pacientes con neutropenia idiopática o cíclica es de 5 µg/kg en forma de una única inyección subcutánea al día.

Ajustes de la dosis en pacientes con neutropenia crónica grave

Es necesaria la administración diaria crónica para mantener el beneficio clínico. Individualice la dosis en función de la evolución clínica del paciente, así como del RAN. En el estudio de vigilancia de SCN posterior a la comercialización, las medianas notificadas de dosis diarias de filgrastim fueron: 6 µg/kg (neutropenia congénita), 2.1 µg/kg (neutropenia cíclica) y 1.2 µg/kg (neutropenia idiopática). En raras ocasiones, los pacientes con neutropenia congénita han requerido dosis de filgrastim superiores o iguales a 100 µg/kg/día.

Monitoreo de los hemogramas completos para ajustar la dosis

Durante las 4 semanas iniciales de terapia con ZARXIO y durante las 2 semanas posteriores a cualquier ajuste de dosis, controle los hemogramas completos con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas. Una vez que el paciente está clínicamente estable, se deben monitorear los hemogramas completos con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas mensualmente durante el primer año de tratamiento. A partir de entonces, si el paciente está clínicamente estable, se recomienda una rutina de monitoreo menos frecuente.

2.5 Instrucciones de administración importantes

La autoadministración por parte del paciente y la administración por parte del cuidador pueden verse favorecidas por la formación brindada por un proveedor de atención médica. La formación debe tener como objetivo demostrar a esos pacientes y cuidadores cómo medir la dosis con la jeringa precargada, y el enfoque debe ser garantizar que un paciente o cuidador pueda realizar con éxito todos los pasos de las Instrucciones de uso de la jeringa precargada de ZARXIO con protector de aguja BD UltraSafe Passive®. Si un paciente o cuidador no es capaz de demostrar que puede medir la dosis y administrar el medicamento de forma correcta, usted debe considerar si el paciente es un candidato adecuado para la autoadministración de ZARXIO [*consulte Instrucciones de uso*].

La jeringa precargada con protector de aguja BD UltraSafe Passive® de ZARXIO no está diseñada para permitir la administración directa de dosis inferiores a 0.3 ml (180 µg). El mecanismo de resorte del dispositivo de protección de la aguja fijado a la jeringa precargada interfiere con la visibilidad de las marcas de graduación en el cilindro de la jeringa correspondientes a 0.1 ml y 0.2 ml. Es necesario poder ver estas marcas para medir con precisión dosis de ZARXIO inferiores a 0.3 ml (180 µg) para la administración directa a los pacientes. Por lo tanto, no se recomienda la administración directa de menos de 0.3 ml (180 µg) debido a la posibilidad de errores en la administración de la dosis.

ZARXIO se suministra en jeringas precargadas de dosis única (para uso subcutáneo) [*consulte Formas de administración y concentraciones (3)*]. Antes de usarlo, retire la jeringa precargada del refrigerador y deje que ZARXIO alcance la temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos y un máximo de 4 días. Deseche cualquier jeringa precargada que se haya dejado a temperatura ambiente durante más de 4 días. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración (la solución es transparente e incolora o ligeramente amarillenta). No administre ZARXIO si se observan partículas o decoloración.

Deseche la parte sin usar de ZARXIO de la jeringa precargada. No guarde el fármaco no utilizado para su administración posterior.

Inyección subcutánea

Inyecte ZARXIO de manera subcutánea en la zona exterior de la parte superior de los brazos, el abdomen, los muslos o la zona exterior de la parte superior de las nalgas. Si los pacientes o cuidadores van a administrar ZARXIO, indíqueles la técnica de inyección adecuada y pídale que sigan los procedimientos de inyección subcutánea que se indican en las Instrucciones de uso de la jeringa precargada [*consulte la Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

La formación por parte del proveedor de atención médica debe tener como objetivo demostrar a esos pacientes y cuidadores cómo medir la dosis de ZARXIO con la jeringa precargada, y el enfoque debe ser garantizar que un paciente o cuidador pueda realizar correctamente todos los pasos de las Instrucciones de uso de la jeringa precargada. Si un paciente o cuidador no es capaz de demostrar que puede medir la dosis y administrar el medicamento correctamente, usted debe considerar si el paciente es un candidato adecuado para la autoadministración de ZARXIO.

Si el paciente o el cuidador se salta una dosis de ZARXIO, indíquele que se ponga en contacto con su proveedor de atención médica.

Instrucciones de administración para la jeringa precargada

Las personas con alergias al látex no deben administrar la jeringa precargada ZARXIO, ya que el capuchón de la aguja contiene látex de caucho natural (derivado del látex).

Dilución

Si es necesario para la administración intravenosa, ZARXIO se puede diluir a una concentración entre 5 µg/ml y 15 µg/ml en inyección de dextrosa al 5 % según la USP. Se debe proteger la adsorción a los materiales plásticos mediante la adición de albúmina (humana) a una concentración final de 2 mg/ml a las concentraciones diluidas de ZARXIO en suero de entre 5 µg/ml y 15 µg/ml. Cuando se diluye en una inyección de dextrosa al 5 %, USP o dextrosa al 5 % más albúmina (humana), ZARXIO es compatible con vidrio, cloruro de polivinilo, poliolefina y polipropileno.

No diluya con solución salina en ningún momento, ya que el medicamento puede precipitarse.

La solución diluida de ZARXIO puede conservarse a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas. Este período de tiempo de 24 horas incluye el tiempo de almacenamiento a temperatura ambiente de la solución para infusión y la duración de la infusión.

3 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 300 µg/0.5 ml de una solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, suministrada en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja BD UltraSafe Passive®.
- Inyección: 480 µg/0.8 ml de una solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, suministrada en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja BD UltraSafe Passive®.

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Rotura esplénica

Se ha notificado ruptura esplénica, incluidos casos mortales, tras la administración de medicamentos con filgrastim. Evalúe a los pacientes que notifiquen dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro para detectar un aumento del tamaño del bazo o de la ruptura esplénica

5.2 Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Se ha notificado síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pacientes que recibían medicamentos con filgrastim. Evalúe a los pacientes que presenten fiebre e infiltrados pulmonares o dificultad respiratoria para detectar SDRA. Discontinúe la administración de ZARXIO en pacientes con SDRA

5.3 Reacciones alérgicas graves

Se han notificado reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia, en pacientes que recibían medicamentos con filgrastim. La mayoría de los eventos notificados se produjeron tras la exposición inicial. Proporcione tratamiento para los síntomas de reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, en pacientes que reciben medicamentos con filgrastim pueden reaparecer en los días posteriores a la discontinuación del tratamiento antialérgico inicial. Interrumpa de forma permanente el tratamiento con ZARXIO en pacientes con reacciones alérgicas graves La administración de ZARXIO está

contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a factores estimulantes de colonias de granulocitos humanos, como los medicamentos con filgrastim o pegfilgrastim.

5.4 Trastornos de las células falciformes

Pueden producirse crisis de células falciformes graves y a veces mortales en pacientes con trastornos de células falciformes que reciben medicamentos con filgrastim. Discontinúe ZARXIO si se produce una crisis de células falciformes

5.5 Glomerulonefritis

Se ha producido glomerulonefritis en pacientes que recibían medicamentos con filgrastim. Los diagnósticos se basaron en azotemia, hematuria (microscópica y macroscópica), proteinuria y biopsia renal. Por lo general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron tras la reducción o discontinuación de la dosis de los medicamentos con filgrastim. Si se sospecha glomerulonefritis, evalúe la causa. Evalúe y considere la reducción o interrupción de la dosis de ZARXIO si la causalidad es probable.

5.6 Hemorragia alveolar y hemoptisis

En donantes sanos tratados con medicamentos con filgrastim a los que se les realiza movilización y recolección de células progenitoras en sangre periférica (PBPC), se han notificado hemorragias alveolares que se manifiestan como infiltrados pulmonares y hemoptisis que requieren hospitalización. La hemoptisis se resolvió con la discontinuación de los medicamentos con filgrastim. No se ha aprobado el uso de ZARXIO para la movilización de PBPC en donantes sanos.

5.7 Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar después de la administración de G-CSF, incluidos los medicamentos con filgrastim, y se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los episodios varían en frecuencia, gravedad y pueden ser potencialmente mortales si se retrasa el tratamiento. Se debe supervisar de cerca a los pacientes que presenten síntomas de síndrome de fuga capilar y se les debe administrar tratamiento estándar para los síntomas, lo que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

5.8 Síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA)

Pacientes con neutropenia crónica grave

Confirme el diagnóstico de SCN antes de iniciar la terapia con ZARXIO.

Se ha notificado que el SMD y la LMA se producen en la evolución natural de la neutropenia congénita sin terapia con citocinas. También se han observado anomalías citogenéticas, transformación a SMD y LMA en pacientes tratados con medicamentos con filgrastim para la SCN. Según los datos disponibles, incluido un estudio de vigilancia posterior a la comercialización, el riesgo de presentar SMD y LMA parece limitarse al subconjunto de pacientes con neutropenia congénita. Los resultados anómalos en citogenética y SMD se han asociado con el desarrollo final de leucemia mieloide. Se desconoce el efecto de los medicamentos con filgrastim en el desarrollo de citogenética anómala, así como el efecto de la administración continua de medicamentos con filgrastim en pacientes con citogenética anómala o SMD. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de SMD/LMA en estos contextos. Si un paciente con SCN desarrolla citogenética o mielodisplasia anómalas, se deben considerar detenidamente los riesgos y beneficios de continuar con el tratamiento con ZARXIO.

Pacientes con cáncer de mama y de pulmón

El SMD y la LMA se han asociado al uso de medicamentos con filgrastim junto con quimioterapia o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y de pulmón. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de SMD/LMA en estos contextos.

5.9 Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia en pacientes que recibían medicamentos con filgrastim. Monitoree los recuentos de plaquetas

5.10 Leucocitosis

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora

Se observaron recuentos leucocitarios de 100,000/mm³ o superiores en, aproximadamente, el 2 % de los pacientes que recibieron filgrastim a dosis superiores a 5 µg/kg/día. En los pacientes con cáncer que reciben ZARXIO como complemento de la quimioterapia mielosupresora, para evitar los riesgos potenciales de leucocitosis excesiva, se recomienda discontinuar el tratamiento con ZARXIO si el RAN supera los 10,000/mm³ después de que se haya producido el nadir del RAN inducido por la quimioterapia. Controle los hemogramas completos al menos dos veces a la semana durante el tratamiento. Las dosis de ZARXIO que aumentan el RAN más allá de 10,000/mm³ pueden no dar lugar a ningún beneficio clínico adicional. En pacientes con cáncer que recibían quimioterapia mielosupresora, la discontinuación del tratamiento con filgrastim por lo general produjo una disminución del 50 % de los neutrófilos circulantes en el plazo de 1 a 2 días, con una vuelta a los niveles previos al tratamiento en 1 a 7 días.

Recolección y terapia de células progenitoras en sangre periférica

Durante el período de administración de ZARXIO para la movilización de PBPC en pacientes con cáncer, discontinúe el tratamiento con este medicamento si el recuento de leucocitos aumenta a >100,000/mm³.

5.11 Vasculitis cutánea

Se ha notificado vasculitis cutánea en pacientes tratados con medicamentos con filgrastim. En la mayoría de los casos, la gravedad de la vasculitis cutánea fue moderada o grave. La mayoría de los informes incluían pacientes con SCN que recibían tratamiento a largo plazo con filgrastim. Suspenda la terapia de ZARXIO en pacientes con vasculitis cutánea. Se puede iniciar ZARXIO con una dosis reducida cuando los síntomas se resuelvan y el RAN haya disminuido.

5.12 Posible efecto sobre las células malignas

ZARXIO es un factor de crecimiento que estimula principalmente los neutrófilos. El receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) a través del cual actúa ZARXIO también se ha encontrado en líneas de células tumorales. No se puede excluir la posibilidad de que ZARXIO actúe como factor de crecimiento para cualquier tipo de tumor. No se ha establecido la seguridad de los medicamentos con filgrastim en la leucemia mieloide crónica (LMC) y la mielodisplasia.

Cuando se usa ZARXIO para movilizar PBPC, las células tumorales pueden liberarse de la médula y luego recolectarse en el producto de leucoféresis. No se ha estudiado bien el efecto de la reinfusión de células tumorales, y los pocos datos disponibles no son concluyentes.

5.13 Uso simultáneo con quimioterapia y radioterapia (No recomendado)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de ZARXIO administrado simultáneamente con quimioterapia citotóxica. Debido a la posible sensibilidad de las células mieloides que se dividen rápidamente a la quimioterapia citotóxica, no use ZARXIO durante 24 horas antes y 24 horas después de la administración de quimioterapia citotóxica [*consulte Dosis y administración (2.2)*].

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

5.14 Imágenes nucleares

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factores de crecimiento se ha asociado a cambios positivos transitorios en las imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las imágenes óseas.

5.15 Aortitis

Se ha notificado aortitis en pacientes que recibían medicamentos con filgrastim. Puede ocurrir desde 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 marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). Considere la aortitis en pacientes que presenten estos signos y síntomas sin etiología conocida. Discontinúe ZARXIO si se sospecha aortitis.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se comentan con mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- 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 fuga capilar [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Síndrome mielodisplásico [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Leucemia mieloide aguda [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]
- 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 variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las de otro y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Reacciones adversas en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora

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

- cáncer de pulmón microcítico que reciben quimioterapia a dosis estándar con ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido (estudio 1);
- cáncer de pulmón microcítico que reciben ifosfamida, doxorubicina y etopósido (estudio 2); y
- linfoma no hodgkiniano 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 por vía subcutánea en dosis de 230 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (estudio 1), 240 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (estudio 2) o 4 o 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (estudio 3) ($n = 294$) o placebo ($n = 157$). Los pacientes de estos estudios tenían

una mediana de edad de 61 años (rango de 29 a 78) y el 64 % eran hombres. La etnia era 95 % caucásica, 4 % afroamericana y 1 % asiática.

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

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

1. La diferencia porcentual (entre filgrastim y placebo) fue del 4 %.

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

Reacciones adversas en pacientes con leucemia mieloide aguda

Los datos de reacciones adversas que se indican a continuación proceden de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con LMA (estudio 4) que recibieron una pauta de quimioterapia de inducción con 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 ciclos adicionales de tratamiento (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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de filgrastim (n = 257) o placebo (n = 261). La mediana de edad fue de 54 años (rango de 16 a 89) y el 54 % eran hombres.

Las reacciones adversas con una incidencia ≥ 2 % en pacientes tratados con filgrastim en comparación con el placebo incluyeron epistaxis, dolor de espalda, dolor en las extremidades, eritema y erupción maculopapular.

Los eventos adversos con una incidencia $\geq 2\%$ en pacientes tratados con filgrastim en comparación con el placebo y asociados con las secuelas de la neoplasia maligna subyacente o la quimioterapia citotóxica incluyeron diarrea, estreñimiento y reacción transfusional.

Reacciones adversas en pacientes con cáncer que tuvieron un trasplante de médula ósea

Los siguientes datos de reacciones adversas proceden de un estudio aleatorizado sin control del tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico que reciben quimioterapia a dosis altas (ciclofosfamida o citarabina y melfalán) y radioterapia de cuerpo total (estudio 5) y de un estudio aleatorizado sin control del tratamiento en pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no hodgkiniano que reciben quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de médula ósea (estudio 6). En el análisis, se incluyó solo a pacientes que recibieron un trasplante autólogo de médula ósea. Un total de 100 pacientes recibieron $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ como infusión de 4 horas (estudio 5) o 10 o $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ como infusión de 24 horas (estudio 6) de filgrastim ($n = 72$), ningún control del tratamiento o placebo ($n = 28$). La mediana de edad fue de 30 años (rango de 15 a 57) y el 57% eran hombres.

Las reacciones adversas con una incidencia $\geq 5\%$ en pacientes tratados con filgrastim en comparación con los que no recibieron filgrastim incluyeron erupción cutánea e hipersensibilidad.

Las reacciones adversas en los pacientes que recibieron quimioterapia intensiva seguida de TMO autólogo con una incidencia $\geq 5\%$ en los pacientes con filgrastim que en los pacientes que no recibieron filgrastim incluyeron trombocitopenia, anemia, presión arterial alta, septicemia, bronquitis e insomnio.

Reacciones adversas en pacientes con cáncer que se realizan una recolección autóloga de células progenitoras en sangre periférica

Los datos de reacciones adversas de la Tabla 3 proceden de una serie de 7 ensayos en pacientes con cáncer que se realizan movilización de células progenitoras autólogas en sangre periférica para su recolección mediante leucoféresis. Los pacientes ($n = 166$) de todos estos ensayos tuvieron una pauta de movilización/recogida similar: el filgrastim se administró durante 6 a 8 días; en la mayoría de los casos el procedimiento de aféresis ocurrió los días 5, 6 y 7. La dosis de filgrastim osciló entre 5 y $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y se administró por vía subcutánea mediante inyección o infusión continua. La mediana de edad fue de 39 años (rango de 15 a 67) y el 48% eran hombres.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes con cáncer durante la fase de movilización de PBPC autóloga (incidencia $\geq 5\%$ en pacientes con filgrastim)

Término preferente de la clasificación por órganos y sistemas	Fase de movilización (N = 166)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor óseo	30 %
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 se identificaron en un estudio controlado y aleatorizado en pacientes con SCN que recibían 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 (rango de 7 meses a 76 años) y el 46% eran hombres. La dosis de filgrastim se determinó por la categoría de neutropenia.

Dosis inicial de filgrastim:

- Neutropenia idiopática: 3.6 µg/kg/día
- Neutropenia cíclica: 6 µg/kg/día
- Neutropenia congénita: 6 µg/kg/día dividida 2 veces al día

La dosis se aumentó gradualmente a 12 µg/kg/día divididos 2 veces al día si no había respuesta. Las reacciones adversas con una incidencia $\geq 5\%$ en los pacientes que recibieron filgrastim en comparación con los que no lo recibieron incluyeron artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, esplenomegalia, anemia, infección de las vías respiratorias superiores e infección urinaria (la infección de las vías respiratorias superiores y la infección urinaria fueron mayores en el grupo de filgrastim; el total de eventos relacionados con la infección fue menor en pacientes tratados con filgrastim), epistaxis, dolor torácico, diarrea, hipoestesia y alopecia.

6.2 Inmunogenia

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenia. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede deberse a varios factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros medicamentos con filgrastim puede ser engañosa.

La incidencia del desarrollo de anticuerpos en pacientes que reciben medicamentos con filgrastim no se ha determinado adecuadamente. Aunque los datos disponibles sugieren que una pequeña proporción de pacientes desarrolló anticuerpos de unión a los medicamentos con filgrastim, la naturaleza y especificidad de estos anticuerpos no se ha estudiado adecuadamente. 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 observaron indicios de respuesta neutralizante utilizando un bioanálisis celular.

En raras ocasiones, se han notificado citopenias como resultado de una respuesta de anticuerpos a factores de crecimiento exógenos en pacientes tratados con otros factores de crecimiento recombinantes.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de medicamentos con filgrastim. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Rotura esplénica y esplenomegalia (aumento del tamaño 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 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 fuga 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 (dermatosis neutrofílica febril aguda)
- Disminución de la densidad ósea y osteoporosis en pacientes pediátricos que reciben tratamiento crónico con medicamentos con filgrastim

- Síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes con cáncer de mama y pulmón que reciben quimioterapia o radioterapia [*consulte* Advertencias y precauciones (5.8)]
- Aortitis [*consulte* Advertencias y precauciones (5.15)]

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

Con los datos disponibles de estudios publicados, incluidos varios estudios observacionales de resultados de embarazos en mujeres expuestas a medicamentos con filgrastim y en mujeres no expuestas, no se ha establecido una relación entre el uso de medicamentos con filgrastim durante el embarazo y defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales (*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 en animales, se han estudiado los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal de ratas y conejos. No se observaron malformaciones en ninguna de las especies. No se observaron efectos maternos o fetales en ratas preñadas a dosis de hasta 58 veces las dosis para seres humanos. Se ha demostrado que filgrastim tiene efectos adversos en conejas preñadas en dosis de entre 2 y 10 veces las dosis para seres humanos (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos 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 los EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos de humanos

En varios estudios observacionales basados en el Registro Internacional de Neutropenia Crónica Grave (Severe Chronic Neutropenia International Registry, SCNIR), se describieron los resultados del embarazo en mujeres con neutropenia crónica grave (SCN) expuestas a medicamentos con filgrastim durante el embarazo y en mujeres con SCN sin exposición. No se observaron diferencias importantes entre las mujeres tratadas y sin tratar con respecto al desenlace del embarazo (incluido el aborto espontáneo y el parto prematuro), a las complicaciones del recién nacido (incluido el peso al nacer) ni a las infecciones. Las limitaciones metodológicas de estos estudios incluyen un tamaño pequeño de la muestra y la falta de generalización debido a la afección materna subyacente.

Datos de animales

Se han estudiado los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal de ratas y conejos. No se observaron malformaciones en ninguna de las especies. Se ha demostrado que filgrastim tiene efectos adversos en conejas preñadas en dosis de entre 2 y 10 veces las dosis para seres humanos. En conejas preñadas que mostraban signos de toxicidad materna, se observó una reducción de la supervivencia embriofetal (a 20 y 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) y un aumento de los abortos (a 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). En ratas preñadas, no se observaron efectos maternos ni fetales con dosis de hasta 575 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, lo que es aproximadamente 58 veces mayor que la dosis en humanos de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

En la descendencia de ratas a las que se les administró filgrastim durante los períodos perinatal y de lactancia, se observó un retraso en la diferenciación externa y retraso del crecimiento (≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) y una tasa de supervivencia ligeramente reducida (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

Hay literatura publicada que documenta la transferencia de filgrastim a la leche materna. Hay algunos informes de casos que describen el uso de filgrastim en madres lactantes sin efectos adversos observados en los lactantes. No hay datos sobre los efectos de los medicamentos con filgrastim en la producción de leche. Otros medicamentos con filgrastim se secretan en cantidades muy pequeñas en la leche materna, y los neonatos no absorben los medicamentos con filgrastim por vía oral. Deben considerarse los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de la madre de tomar ZARXIO y cualquier efecto adverso posible en el bebé lactante como resultado del uso de ZARXIO o de la afección subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

Es posible que la jeringa precargada de ZARXIO con protector de aguja BD UltraSafe Passive® no mida con precisión volúmenes inferiores a 0.3 ml debido al diseño del mecanismo de resorte de la aguja. Por lo tanto, no se recomienda la administración directa de un volumen inferior a 0.3 ml (180 µg) debido a la posibilidad de errores de administración.

De los pacientes con cáncer que recibían quimioterapia mielosupresora, 15 pacientes pediátricos con una mediana de edad de 2.6 años (rango de 1.2 a 9.4) con neuroblastoma recibieron tratamiento con quimioterapia mielosupresora (ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina y etopósido) seguida de filgrastim subcutáneo a dosis de 5, 10 o 15 µg/kg/día durante 10 días (n = 5/dosis) (estudio 8). La farmacocinética del filgrastim en pacientes pediátricos después de la quimioterapia fue similar a la de los adultos que recibieron las mismas dosis normalizadas según el peso, lo que sugiere que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética del filgrastim. En esta población, el filgrastim fue bien tolerado. Hubo un informe de esplenomegalia palpable y un informe de hepatoesplenomegalia asociada al tratamiento con filgrastim; sin embargo, el único evento adverso notificado de forma sistemática fue el dolor musculoesquelético, que no difiere de la experiencia en la población adulta.

Se han establecido la seguridad y la eficacia de filgrastim en pacientes pediátricos con SCN [*ver Estudios clínicos (14.5)*]. En un estudio en fase 3 (estudio 7) para evaluar la seguridad y la eficacia de filgrastim en el tratamiento del SCN, se estudió a 123 pacientes con una mediana de edad de 12 años (rango de 7 meses a 76 años). De los 123 pacientes, 12 eran lactantes (de 7 meses a 2 años), 49 eran niños (de 2 a 12 años) y 9 eran adolescentes (de 12 a 16 años). Se dispone de información adicional de un estudio de vigilancia de la SCN posterior a la comercialización, que incluye el seguimiento a largo plazo de los pacientes en los estudios clínicos y la información de pacientes adicionales que se incorporaron directamente al estudio de vigilancia posterior a la comercialización. De los 731 pacientes del estudio de vigilancia, 429 eran pacientes pediátricos <18 años (rango de 0.9 a 17) [*consulte Indicaciones y uso (1.5), Posología y administración (2.5) y Estudios clínicos (14.5)*].

Los datos de seguimiento a largo plazo del estudio de vigilancia posterior a la comercialización indican que la estatura y el peso no se ven afectados negativamente en pacientes que recibieron hasta 5 años de tratamiento con filgrastim. Los datos limitados de los pacientes que fueron objeto de seguimiento en el estudio de fase 3 durante 1 año y medio no indicaron alteraciones en la maduración sexual o la función endocrina.

Los pacientes pediátricos con tipos congénitos de neutropenia (síndrome de Kostmann, agranulocitosis congénita o síndrome de Schwachman-Diamond) han desarrollado anomalías citogenéticas que se han transformado a SMD y LMA 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 ensayos aleatorizados y controlados con placebo de pacientes tratados con filgrastim que recibían quimioterapia mielosupresora, hubo 232 sujetos de 65 años o más y 22 sujetos de 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. Los estudios clínicos de filgrastim para otras indicaciones aprobadas (es decir, receptores de TMO, movilización de PBPC y SCN) no

incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más como para determinar si los sujetos de edad avanzada responden de forma distinta que los sujetos más jóvenes.

10 SOBREDOSIS

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de los medicamentos con filgrastim. En los ensayos clínicos de filgrastim en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora, se han notificado recuentos leucocitarios $>100,000/\text{mm}^3$ en menos del 5 % de los pacientes, pero no se asociaron con ningún efecto clínico adverso notificado. Los pacientes de los estudios de TMO recibieron hasta $138 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ sin efectos tóxicos, pero se produjo un aplanamiento de la curva de respuesta a la dosis por encima de las dosis diarias de más de $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

11 DESCRIPCIÓN

Filgrastim-sndz es un factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF) de 175 aminoácidos fabricado mediante tecnología de ADN recombinante.

ZARXIO es producido por la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*) en la que se ha insertado el gen del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos. ZARXIO tiene un peso molecular es de 18,800 dalton. La proteína tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia natural predicha a partir del análisis de secuencias de ADN humano, con la excepción de la adición de una metionina N-terminal necesaria para la expresión en *E. coli*. Debido a que ZARXIO se produce en *E. coli*, el medicamento no está glicosilado y, por lo tanto, difiere del G-CSF aislado de una célula humana.

La inyección de ZARXIO es un líquido estéril, transparente, incoloro o ligeramente amarillento, sin conservantes, que contiene filgrastim-sndz con una actividad específica de $1.0 \times 10^8 \text{U}/\text{mg}$ (según se midió en un ensayo de mitogénesis celular). El medicamento está disponible en jeringas precargadas de dosis única. Las jeringas precargadas de dosis única contienen $300 \mu\text{g}/0.5 \text{ml}$ o $480 \mu\text{g}/0.8 \text{ml}$ de filgrastim-sndz. Consulte la Tabla 4 a continuación para ver la composición del medicamento de cada jeringa precargada de dosis única.

Tabla 4: Composición del medicamento

	Jeringa de 300 $\mu\text{g}/0.5 \text{ml}$	Jeringa de 480 $\mu\text{g}/0.8 \text{ml}$
Filgrastim-sndz	300 μg	480 μg
Ácido glutámico	0.736 mg	1.178 mg
Polisorbato 80	0.02 mg	0.032 mg
Sorbitol	25 mg	40 mg
Hidróxido de sodio	c.s.	c.s.
Agua para inyección USP c.s. ad*	ad 0.5 ml	ad 0.8 ml

*Cantidad suficiente para fabricar.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Los factores estimulantes de colonias son glicoproteínas que actúan sobre las células hematopoyéticas, se unen a receptores específicos de la superficie celular y estimulan la proliferación, el compromiso de diferenciación y alguna activación funcional de las células finales.

El G-CSF endógeno es un factor estimulante de colonias específico del linaje que producen los monocitos, los fibroblastos y las células endoteliales. El G-CSF regula la producción de neutrófilos en la médula ósea y afecta la proliferación y diferenciación de progenitores de neutrófilos, así como determinadas funciones de las células diana (como el aumento de la capacidad fagocítica, la activación del metabolismo celular asociado con el estallido respiratorio, la destrucción dependiente de anticuerpos y el aumento de la expresión de algunos antígenos de superficie celular). El G-CSF no es específico de la

especie y se ha demostrado que tiene efectos directos *in vivo* o *in vitro* mínimos sobre la producción o actividad de tipos de células hematopoyéticas distintos del linaje neutrofilico.

12.2 Farmacodinámica

En estudios de fase 1 en los que participaron 96 pacientes con diversas neoplasias malignas no mieloides, la administración de filgrastim produjo un aumento dependiente de la dosis de los recuentos de neutrófilos circulantes en el rango de dosis de 1 a 70 µg/kg/día. Este aumento en el recuento de neutrófilos se observó si filgrastim se administró por vía intravenosa (de 1 a 70 µg/kg dos veces al día), por vía subcutánea (de 1 a 3 µg/kg una vez al día) o mediante infusión subcutánea continua (de 3 a 11 µg/kg/día). Con la discontinuación de la terapia con filgrastim, los recuentos de neutrófilos volvieron a los valores iniciales en la mayoría de los casos en un plazo de 4 días. Los neutrófilos aislados mostraron una actividad fagocítica normal (medida por la quimioluminiscencia estimulada con cimosano) y actividad quimiotáctica (medida por la migración bajo la agarosa utilizando N-formil-metionil-leucilfenilalanina [fMLP] como quimiotaxina) *in vitro* normal.

Se notificó que el recuento absoluto de monocitos aumentaba de forma dependiente de la dosis en la mayoría de los pacientes que recibían filgrastim; sin embargo, el porcentaje de monocitos en la fórmula leucocitaria se mantuvo dentro del rango normal. Los recuentos absolutos de eosinófilos y basófilos no cambiaron y estuvieron dentro del rango normal después de la administración de filgrastim. Se han notificado aumentos en los recuentos de linfocitos después de la administración de filgrastim en algunos sujetos normales y pacientes con cáncer.

Las fórmulas leucocitarias (LEU) obtenidas durante los ensayos clínicos han demostrado un cambio hacia las células progenitoras de granulocitos (desplazamiento izquierdo) anteriores, incluida la aparición de promielocitos y mieloblastos, normalmente durante la recuperación de neutrófilos tras el nadir inducido por quimioterapia. Además, se han observado cuerpos de Dohle, un aumento de la granulación de granulocitos y neutrófilos hipersegmentados. Estos cambios fueron transitorios y no se asociaron con secuelas clínicas, ni necesariamente con infecciones.

12.3 Farmacocinética

Los medicamentos con filgrastim presentan una farmacocinética no lineal. La depuración depende de la concentración del medicamento con filgrastim y del recuento de neutrófilos: la depuración mediada por el receptor de G-CSF está saturada por una alta concentración de medicamentos con filgrastim y disminuye por neutropenia. Además, los medicamentos con filgrastim se eliminan por el riñón.

La administración subcutánea de 3.45 µg/kg y 11.5 µg/kg de filgrastim produjo concentraciones séricas máximas de 4 y 49 ng/ml respectivamente, dentro de las 2 a 8 horas. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución era, en promedio, de 150 ml/kg y la semivida de eliminación era, aproximadamente, de 3.5 horas tanto en los sujetos normales como en los sujetos con cáncer. Las tasas de depuración de filgrastim fueron, aproximadamente, de 0.5 a 0.7 ml/minuto/kg. Las dosis parenterales únicas o las dosis intravenosas diarias que se recibían en un período de 14 días dieron lugar a semividas comparables. Las semividas fueron similares para la administración intravenosa (231 minutos después de la administración de dosis de 34.5 µg/kg) y para la administración subcutánea (210 minutos después de la administración de dosis de filgrastim de 3.45 µg/kg). Las infusiones intravenosas continuas de 24 horas de 20 µg/kg durante un período de 11 a 20 días produjeron concentraciones séricas en estado estable de filgrastim sin evidencia de acumulación del fármaco durante el período de tiempo 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 pacientes adultos que reciben las mismas dosis normalizadas según el peso, lo que sugiere que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de los medicamentos con filgrastim [consulte *Uso en determinadas poblaciones* (8.4)].

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad

No se ha estudiado el potencial carcinógeno de los medicamentos con filgrastim. Filgrastim no indujo mutaciones génicas bacterianas en presencia o ausencia de un sistema enzimático metabolizador de fármacos. Filgrastim no tuvo ningún efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho o hembra a dosis de hasta 500 µg/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 esperadas de filgrastim (es decir, aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de leucocitos, aumento de los neutrófilos segmentados circulantes y aumento de la relación mieloides:eritroides en la médula ósea). La exploración histopatológica del hígado y el bazo reveló indicios 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 tras la discontinuación del tratamiento.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora

La seguridad y la eficacia de filgrastim para reducir la incidencia de la infección, tal y como se manifiesta por neutropenia febril, en pacientes con neoplasias malignas no mieloides que reciben fármacos antineoplásicos mielodepresores se establecieron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que se llevó a cabo en pacientes con cáncer de pulmón microcítico (estudio 1).

En el estudio 1, los pacientes recibieron hasta 6 ciclos de quimioterapia intravenosa, incluidos ciclofosfamida intravenosa y doxorubicina el día 1; y etopósido los días 1, 2 y 3 de los ciclos de 21 días. Los pacientes se aleatorizaron para recibir filgrastim (n = 99) a una dosis de 230 µg/m² (de 4 a 8 µg/kg/día) o placebo (n = 111). El fármaco del estudio se administró diariamente por vía subcutánea a partir del día 4, durante un máximo de 14 días. Se evaluó a un total de 210 pacientes para la eficacia y a 207 para la seguridad. Las características demográficas y de la enfermedad estaban equilibradas entre los grupos, con una mediana de edad de 62 años (rango de 31 a 80); un 64 % de hombres; un 89 % de caucásicos; un 72 % con enfermedad extensa y un 28 % con enfermedad limitada.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la incidencia de neutropenia febril. La neutropenia febril se definió como un RAN <1,000/mm³ y una temperatura >38.2 °C. El tratamiento con filgrastim produjo una reducción clínica y estadísticamente significativa de la incidencia de la infección, según se manifestó con neutropenia febril, del 40 % en los pacientes tratados con filgrastim y del 76 % en los pacientes tratados con placebo (p <0.001). También hubo reducciones estadísticamente significativas en la incidencia y la duración total de la infección manifestadas por neutropenia febril; la

incidencia, la gravedad y la duración de la neutropenia grave (RAN $<500/\text{mm}^3$), la incidencia y la duración general de los ingresos hospitalarios y el número de días notificados de uso de antibióticos.

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 la fiebre, después del tratamiento con quimioterapia de inducción o consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), se establecieron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en pacientes con LMA *de novo* recién diagnosticada (estudio 4).

En el estudio 4, el tratamiento de inducción inicial consistió en 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 ($n = 259$) a una dosis de $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ o placebo ($n = 262$) desde 24 horas después de la última dosis de quimioterapia hasta la recuperación de neutrófilos (RAN $\geq 1,000/\text{mm}^3$ durante 3 días consecutivos o $\geq 10,000/\text{mm}^3$ durante 1 día) o durante un máximo de 35 días. Las características demográficas y de la enfermedad estaban equilibradas entre los grupos: la mediana de edad era 54 años (rango de 16 a 89); el 54 % eran hombres; recuento inicial de leucocitos (65 % $<25,000/\text{mm}^3$ y 27 % $>100,000/\text{mm}^3$); y el 29 % tenían una citogenética desfavorable.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la mediana de la duración de la neutropenia grave, definida como un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$. El tratamiento con filgrastim produjo una reducción clínica y estadísticamente significativa en la mediana del número de días de neutropenia grave: 14 días para pacientes tratados con filgrastim y 19 días para pacientes tratados con placebo ($p = 0.0001$: diferencia de 5 días [IC del 95 %: -6.0; -4.0]). Hubo una reducción en la mediana de la duración del uso de antibióticos intravenosos: en pacientes tratados con filgrastim fue de 15 días; mientras que en pacientes tratados con placebo fue de 18.5 días. También se observó una reducción en la mediana de la duración de la hospitalización: en pacientes tratados con filgrastim fue de 20 días; mientras que en pacientes tratados con placebo fue de 25 días.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de filgrastim y placebo en la tasa de remisión completa (69 % para filgrastim, 68 % para el placebo), la mediana del tiempo hasta la progresión de todos los pacientes aleatorizados (165 días para filgrastim, 186 días para el placebo) ni la mediana de la supervivencia general (380 días para filgrastim, 425 días para el placebo).

14.3 Pacientes con cáncer que tuvieron un trasplante de médula ósea

La seguridad y la eficacia de filgrastim para reducir la duración de la neutropenia en pacientes con neoplasias malignas no mieloides que recibieron quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante autólogo de médula ósea se evaluaron en 2 ensayos controlados aleatorizados de pacientes con linfoma (estudios 6 y 9). La seguridad y la eficacia de filgrastim para reducir la duración de la neutropenia en pacientes que recibieron quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante alogénico de médula ósea se evaluaron en un ensayo aleatorizado 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 hodgkiniano recibieron BCNU intravenosa, etopósido, arabinósido de citosina y melfalán (“BEAM”). Hubo 54 pacientes aleatorizados en una proporción de 1:1:1 para el control, $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de filgrastim y $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de filgrastim como una infusión continua de 24 horas que comenzó 24 horas después de la infusión de médula ósea durante un máximo de 28 días. La mediana de edad fue de 33 años (rango de 17 a 57); el 56 % eran hombres; el 69 % tenía enfermedad de Hodgkin y el 31 % linfoma no hodgkiniano.

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

En el estudio 9, los pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no hodgkiniano recibieron un régimen preparatorio de ciclofosfamida intravenosa, etopósido y BCNU (“CVP”). Hubo 43 pacientes evaluables aleatorizados para recibir infusión subcutánea continua de filgrastim en dosis de 10 µg/kg/día (n = 19), filgrastim 30 µg/kg/día (n = 10) y ningún tratamiento (n = 14) a partir del día después de la infusión medular durante un máximo de 28 días. La mediana de edad fue de 33 años (rango de 17 a 56); el 67 % eran hombres; el 28 % tenía enfermedad de Hodgkin y el 72 % linfoma no hodgkiniano.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la duración de la neutropenia grave. Hubo una reducción estadísticamente significativa en la mediana del número de días de neutropenia grave (RAN <500/mm³) 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). El número de días de neutropenia febril también se redujo significativamente 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 que tenían un trasplante de médula ósea programado para múltiples afecciones subyacentes utilizando múltiples pautas preparatorias para recibir filgrastim 300 µg/m²/día (n = 33) o placebo (n = 37) los días 5 a 28 después de la infusión de médula ósea. La mediana de edad fue de 18 años (rango de 1 a 45) y el 56 % eran hombres. La enfermedad subyacente fue: 67 % de neoplasia maligna hematológica, 24 % de anemia aplásica y 9 % de otras. Se produjo una reducción estadísticamente significativa en la mediana del número de días de neutropenia grave en el grupo tratado frente al grupo de control (19 días en el grupo control y 15 en el grupo de tratamiento, p <0.001) y en el tiempo hasta la recuperación del RAN a ≥500/mm³ (21 días en el grupo control y 16 en el grupo de tratamiento, p <0.001).

14.4 Pacientes con recolección y terapia autóloga de células progenitoras en sangre periférica

La seguridad y la eficacia de filgrastim para movilizar células progenitoras autólogas en la sangre periférica para su recolección mediante leucoféresis estuvo respaldada por la experiencia en ensayos no controlados y por un ensayo aleatorizado que comparó el rescate de células madre hematopoyéticas mediante células progenitoras autólogas en sangre periférica movilizadas con médula ósea autóloga (estudio 11). Los pacientes de todos estos ensayos tuvieron una pauta de movilización/recogida similar: filgrastim se administró durante 6 a 7 días y, en la mayoría de los casos, el procedimiento de aféresis ocurrió los días 5, 6 y 7. La dosis de filgrastim osciló entre 10 y 24 µg/kg/día y se administró por vía subcutánea mediante inyección o infusión intravenosa continua.

El injerto se evaluó en 64 pacientes que tuvieron un trasplante mediante células progenitoras hematopoyéticas autólogas movilizadas con filgrastim en ensayos no controlados. Dos de los 64 pacientes (3 %) no alcanzaron los criterios para el injerto, definidos como un recuento de plaquetas ≥20,000/mm³ para el día 28. En los ensayos clínicos de filgrastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas, se administró filgrastim a los pacientes a dosis de entre 5 y 24 µg/kg/día después de la reinfusión de las células recolectadas hasta alcanzar un RAN sostenible (≥500/mm³). No se ha estudiado la tasa de prendimiento del injerto de estas células en ausencia de filgrastim después del trasplante.

El estudio 11 fue un estudio aleatorizado y no cegado de pacientes con enfermedad de Hodgkin o linfoma no hodgkiniano que recibieron quimioterapia mieloablativa: 27 pacientes recibieron células progenitoras hematopoyéticas autólogas movilizadas con filgrastim y 31 recibieron médula ósea autóloga. El régimen preparatorio fue BCNU intravenosa, etopósido, arabinósido de citosina y melfalán (“BEAM”). Los pacientes recibieron filgrastim diario 24 horas después de la infusión de células madre a una dosis de 5 µg/kg/día. La mediana de edad fue de 33 años (rango de 1 a 59); el 64 % eran hombres; el 57 % tenía enfermedad de Hodgkin y el 43 % linfoma no hodgkiniano. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el número de días de transfusiones de plaquetas. Los pacientes aleatorizados a células progenitoras autólogas en sangre periférica movilizadas con filgrastim en comparación con la médula ósea autóloga presentaron un número significativamente menor de días de transfusiones de plaquetas (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 la neutropenia (es decir, fiebre, infecciones y úlceras bucofaríngeas) en pacientes adultos y pediátricos con síntomas de neutropenia congénita, cíclica o idiopática se estableció en un ensayo controlado aleatorizado realizado en pacientes con neutropenia grave (estudio 7).

Los pacientes aptos para el estudio 7 tenían antecedentes de neutropenia crónica grave documentada con un RAN $<500/\text{mm}^3$ en tres ocasiones durante un período de 6 meses, o eran pacientes con neutropenia cíclica 5 días consecutivos con un RAN $<500/\text{mm}^3$ por ciclo. Además, los pacientes deben haber tenido una infección clínicamente significativa en los últimos 12 meses. 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 (rango de 7 meses a 76 años); el 46 % eran hombres; el 34 % tenía neutropenia idiopática, el 17 % cíclica y el 49 % congénita. Filgrastim se administró por vía subcutánea. La dosis de filgrastim se determinó por la categoría de neutropenia.

Dosis inicial de filgrastim:

- Neutropenia idiopática: 3.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$
- Neutropenia cíclica: 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$
- Neutropenia congénita: 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ dividida 2 veces al día

La dosis se aumentó gradualmente a 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ divididos 2 veces por día si no había respuesta.

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

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

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

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

- incidencia de infección;
- incidencia de fiebre;
- duración de la fiebre;
- incidencia, duración y gravedad de las úlceras bucofaríngeas;
- cantidad de días de uso de antibióticos.

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

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Inyección: jeringas precargadas, de dosis única, sin conservantes, con protector de aguja UltraSafe Passive[®], que contienen 300 $\mu\text{g}/0.5$ ml de una solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta de filgrastim-sndz.

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

Inyección: jeringas precargadas, de dosis única, sin conservantes, con protector de aguja UltraSafe Passive[®], que contienen 480 $\mu\text{g}/0.8$ ml de una solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta de filgrastim-sndz.

- Paquete de 1 jeringa precargada (NDC 61314-326-01)

- Paquete de 10 jeringas precargadas (múltiples envases) (NDC 61314-326-10)

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

Almacenamiento:

Conserve en el refrigerador entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) en el envase original para protegerlo de la luz. Evite agitar. Proteja de la congelación. Antes de la inyección, se puede permitir que ZARXIO alcance la temperatura ambiente durante un máximo de 4 días. Deseche cualquier jeringa precargada que haya quedado a temperatura ambiente (25 °C [77 °F]) durante más de 4 días. Cualquier jeringa precargada que se deje por encima de 25 °C (77 °F) durante más de 24 horas debe desecharse.

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

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (Información para el paciente e instrucciones de uso). Revise los pasos para la administración directa del paciente con los pacientes y cuidadores. La formación del proveedor de atención médica debe tener como objetivo garantizar que los pacientes y cuidadores puedan realizar con éxito todos los pasos de las Instrucciones de uso de la jeringa precargada ZARXIO, lo que incluye mostrar al paciente o cuidador cómo medir la dosis requerida, especialmente si el paciente recibe una dosis distinta de la jeringa precargada completa. Si un paciente o cuidador no es capaz de demostrar que puede medir la dosis y administrar el medicamento correctamente, usted debe considerar si el paciente es un candidato adecuado para la autoadministración de ZARXIO.

Informe a los pacientes de los siguientes riesgos posibles con ZARXIO:

- Puede producirse rotura o agrandamiento del bazo. Los síntomas incluyen dolor abdominal en el cuadrante superior izquierdo o dolor en el hombro izquierdo. Indique a los pacientes que notifiquen el dolor en estas áreas a su médico de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Puede producirse disnea, con o sin fiebre, que evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria aguda. Indique a los pacientes que notifiquen la disnea a su médico de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Pueden producirse reacciones alérgicas graves, cuyos signos son erupción cutánea, edema facial, sibilancias, disnea, hipotensión o taquicardia. Indique a los pacientes que soliciten atención médica de inmediato si se producen 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 muerte. Comente los posibles riesgos y beneficios para los pacientes con anemia falciforme antes de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos humanos [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Puede producirse glomerulonefritis. Los síntomas incluyen hinchazón de la cara o los tobillos, orina de color oscuro, sangre en la orina o disminución de la producción de orina. Indique a los pacientes que notifiquen los signos o síntomas de glomerulonefritis a su médico de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Puede haber un mayor riesgo de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda en pacientes con neutropenia congénita que reciben filgrastim y en pacientes con cáncer de mama y de pulmón que reciben filgrastim junto con quimioterapia o radioterapia. Los síntomas de SMD y LMA pueden incluir cansancio, fiebre y fácil aparición de hematomas o hemorragias. Indique a los pacientes que notifiquen a sus médicos los signos y síntomas de SMD/LMA [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].
- Puede producirse vasculitis cutánea, cuyos signos son púrpura o eritema. Indique a los pacientes que notifiquen los signos o síntomas de vasculitis a su médico de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*].

- Puede producirse aortitis. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios. Indique a los pacientes que notifiquen los signos y síntomas de aortitis a su médico de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.15)*].

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

- La importancia de seguir las instrucciones de uso aplicables.
- Los peligros de reutilizar agujas y jeringas.
- La importancia de seguir los requisitos locales para la correcta eliminación de las jeringas usadas.
- La importancia de informar al proveedor de atención médica si se produce alguna dificultad al medir o administrar el contenido parcial de la jeringa precargada 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, EE. UU.

Licencia de EE. UU. n.º 2003

En:

Sandoz GmbH

Langkampfen, Austria

Medicamento de Austria