

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: IOR®LEUKOCIM
(Filgrastim)

Forma farmacéutica: Solución para inyección SC y para infusión IV.

Fortaleza: 300 µg/mL.

Presentación: Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro con 1 ó 1.6 mL cada uno.
Estuche por 1 jeringuilla prellenada de vidrio incoloro con 1 mL.

Titular del Registro

Sanitario, ciudad, país: CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba.

Fabricante(s) del producto,

Ciudad(es), país(es): 1. CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS, Bejucal, Cuba

Planta de Ingredientes Activos
Ingrediente farmacéutico activo
Planta de Productos Parenterales 3
Llenado
Planta de Productos Parenterales 2
Inspección visual

2. CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba
Planta de Procesamiento Final (Planta 3)

Formulación, llenado y envase

3. SIAM BIOSCIENCE CO. LTD, Nonthaburi, Thailandia

Llenado, envase y etiquetado en jeringuillas prellenadas.

Número de Registro

Sanitario: 1744.

Fecha de Inscripción: 15 de febrero de 2002.

Composición:

Cada bulbo o jeringuilla prellenada de 1 mL o bulbo de 1,6 mL contiene:

Filgrastim (Factor estimulador de colonias de granulocitos) 300 µg o 480 µg

Sorbitol 50 mg o 80 mg

Polisorbato 80

Acetato de sodio

Ácido acético

Agua para inyección

Plazo de validez: 36 meses

Condiciones de

almacenamiento: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Pacientes con cáncer en tratamiento de quimioterapia mielosupresora.

Pacientes con leucemias mieloides agudas en tratamiento quimioterapéutico de inducción o consolidación.

Pacientes que reciben trasplante de médula ósea.

Pacientes con cáncer sometidos a procedimiento de movilización y recolección de células progenitoras hematopoyéticas.

Pacientes con neutropenias severas crónicas.

Profilaxis y tratamiento de la neutropenia en pacientes con VIH/SIDA.

Pacientes con cáncer en tratamiento de quimioterapia mielosupresora

IOR® LEUKOCIM está indicado en pacientes con enfermedades malignas no mieloides que reciben quimioterapia mielosupresora asociada con una alta incidencia de neutropenia severa y fiebre, reduciendo la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con neoplasias no mielógenas en tratamiento con quimioterapia citotóxica convencional.

Pacientes con leucemias mieloides agudas en tratamiento quimioterapéutico de inducción y consolidación

IOR® LEUKOCIM está indicado para la reducción del tiempo de recuperación de neutrófilos y disminución de la duración de la neutropenia febril después de quimioterapia de inducción y/o consolidación en pacientes adultos y niños con leucemia mieloide aguda.

Pacientes que reciben trasplante de médula ósea

IOR® LEUKOCIM está indicado para la reducción de la duración de la neutropenia y sus secuelas clínicas en pacientes con enfermedades malignas no mieloides sometidos a trasplante de médula ósea después de quimioterapia mieloablativa.

Pacientes con cáncer sometidos a procedimiento de movilización y recolección de células progenitoras hematopoyéticas

IOR® LEUKOCIM está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas hacia la circulación periférica para su recolección mediante leucoféresis. Esta movilización permite la recolección de un mayor número de células progenitoras que pueden ser trasplantadas exitosamente después de regímenes de quimioterapia mieloablativa.

Pacientes con neutropenias severas crónicas

La administración crónica de IOR® LEUKOCIM está indicada para la reducción de la incidencia y duración de las secuelas clínicas de la neutropenia: fiebre, infecciones y úlceras orofaríngeas, en pacientes con neutropenia congénita, cíclica o idiopática sintomáticas.

Uso pediátrico

IOR® LEUKOCIM está indicado en el tratamiento de las condiciones descritas anteriormente en pacientes menores de 18 años. La eficacia y seguridad de IOR® LEUKOCIM son similares tanto en adultos como en niños.

Profilaxis y tratamiento de la neutropenia en pacientes VIH/SIDA

IOR® LEUKOCIM está indicado en pacientes que presentan episodios neutropénicos asociados a replicación viral (VIH) o infecciones oportunistas, en pacientes VIH/SIDA que reciben tratamientos anti-retrovirales como profilaxis de la neutropenia y pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia y/o radioterapia por enfermedad maligna asociada a su enfermedad de base.

Contraindicaciones:

IOR® LEUKOCIM no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas derivadas de *E. coli*, al principio activo (Filgrastim) o cualquier componente del producto. Contiene sorbitol, no administrar en pacientes con intolerancia a la fructosa.

Precauciones:

Se debe realizar un hemograma completo y recuento de plaquetas antes de iniciar el ciclo de quimioterapia y dos veces por semana durante el tratamiento con IOR® LEUKOCIM, con el objetivo de evitar la leucocitosis y monitorear el recuento de neutrófilos. Se debe discontinuar el tratamiento cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 10\,000/\text{mm}^3$. No se ha observado algún efecto adverso directamente atribuible a la leucocitosis, sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos.

El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con IOR® LEUKOCIM.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

IOR® LEUKOCIM no debe ser administrado desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia.

El producto no debe diluirse en soluciones salinas, el producto puede precipitar.

Efectos indeseables:

En general, IOR® LEUKOCIM es un medicamento muy bien tolerado y sus efectos indeseables son poco frecuentes: dolor o irritación en el punto de inyección; para prevenirlo modifique frecuentemente el punto de inyección. Dolor de cabeza, náuseas, vómitos, dolores osteomusculares; son más frecuentes al inicio del tratamiento.

Posología y modo de administración:

Pacientes con cáncer en tratamiento de quimioterapia mielosupresora

Dosis inicio: la dosis de inicio recomendada de IOR® LEUKOCIM es $5\ \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$, administrado en dosis única diaria por vía subcutánea en bolo de inyección o por infusión intravenosa rápida (15 - 30 minutos). Se debe realizar hemograma completo y recuento de plaquetas antes de iniciar la terapia con IOR® LEUKOCIM y monitorear dos veces por semana durante el tratamiento.

Ajuste de dosis: se pueden realizar incrementos de dosis de $5\ \mu\text{g}/\text{Kg}$ para cada ciclo de quimioterapia de acuerdo con la duración y severidad de la neutropenia.

Duración del tratamiento: IOR® LEUKOCIM no debe ser administrado desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia (ver precauciones).

IOR® LEUKOCIM debe ser administrado diariamente por 2 semanas, hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (CAN) alcance un valor de $10,000/\text{mm}^3$. La duración del tratamiento necesario para atenuar la neutropenia inducida por la quimioterapia depende del potencial mielosupresor del régimen quimioterapéutico empleado. El tratamiento debe discontinuarse si el recuento absoluto de neutrófilos sobrepasa el valor de $10,000\ \text{mm}^3$, después del nadir de neutrofilia inducido por la quimioterapia.

Pacientes que reciben trasplante de médula ósea

Dosis inicio: la dosis de inicio recomendada de IOR® LEUKOCIM después del trasplante de médula ósea es $10\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, administrada en infusión endovenosa con una duración de 4 a 24 horas. La primera dosis de IOR® LEUKOCIM debe ser administrada al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y 24 horas después de la infusión de médula ósea.

Ajuste de dosis: durante el periodo de recuperación de los neutrófilos, la dosis debe modificarse según la respuesta obtenida:

Si el recuento absoluto de neutrófilos es $> 1\ 000/\text{mm}^3$ durante 3 días consecutivos se debe reducir la dosis a $5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Si se mantiene el valor de neutrófilos $> 1\ 000/\text{mm}^3$ durante 3 días consecutivos después de la reducción de la dosis, se debe discontinuar el tratamiento con IOR® LEUKOCIM. Si el recuento de neutrófilos vuelve a descender por debajo de $1\ 000/\text{mm}^3$, reiniciar tratamiento con IOR® LEUKOCIM a dosis de $5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1\ 000/\text{mm}^3$ en cualquier momento durante el tratamiento con IOR® LEUKOCIM a dosis de $5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, la dosis debe ser incrementada a $10\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe ser administrado durante 14 días consecutivos.

Pacientes con cáncer sometidos a procedimiento de movilización y recolección de células progenitoras hematopoyéticas

Dosis inicio: la dosis recomendada de IOR® LEUKOCIM es $10\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, por vía subcutánea o intravenosa.

Se recomienda iniciar el tratamiento al menos 4 días antes de la primera leucoféresis y continuar el tratamiento hasta el último procedimiento de leucoféresis.

Ajuste de dosis: se debe monitorear el recuento de neutrófilos después de 4 días de tratamiento con IOR® LEUKOCIM y la dosis será modificada en aquellos pacientes que exhiban un recuento de leucocitos superior a $100\ 000/\text{mm}^3$.

La duración óptima de la administración de IOR® LEUKOCIM y el esquema de leucoféresis recomendado es: IOR® LEUKOCIM de 6 a 7 días con leucoféresis en los días 5, 6 y 7.

Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar hasta que se realice el último procedimiento de recolección.

Pacientes con neutropenias severas crónicas

Se requiere la administración diaria crónica para mantener los beneficios clínicos. El recuento absoluto de neutrófilos no debe ser utilizado como el único indicador de eficacia. Las dosis deben ser individualmente ajustadas según el curso clínico del paciente y el recuento absoluto de neutrófilos. Las dosis oscilan desde $1.2\ \mu\text{g}/\text{kg}$ (neutropenia idiopática); $2.1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ (neutropenia cíclica); $6.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ (neutropenia congénita) hasta casos excepcionales de neutropenia congénita que han requerido dosis superiores a $100\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Pacientes con leucemias mieloides agudas en tratamiento quimioterapéutico de inducción o consolidación

IOR® LEUKOCIM debe ser administrado a dosis de $5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ por vía subcutánea, comenzando 24 horas después de la última dosis de quimioterapia. El tratamiento debe mantenerse hasta que el conteo absoluto de neutrófilos alcance valores superiores a $100\ 000/\text{mm}^3$ durante 3 días consecutivos o por un período máximo de 35 días.

Profilaxis y tratamiento de la neutropenia en pacientes VIH/SIDA

Para corregir la neutropenia: la dosis inicial recomendada de IOR® LEUKOCIM es de $5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos ($\text{CAN} > 2.0 \times 10^9/\text{L}$).

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad: una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la mínima dosis eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se

recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 µg) / día en inyección S.C. a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con la CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos por encima de $2.0 \times 10^9/L$.

En la profilaxis de la neutropenia asociada a quimioterapia y/o radioterapia, se recomiendan las dosis descritas para pacientes con cáncer en tratamiento de quimioterapia mielosupresora.

Ajuste de dosis: se permiten incrementos de la dosis inicial de 5 µg/Kg hasta 10 µg/Kg en episodios neutropénicos posteriores, de acuerdo con la duración y severidad de la neutropenia precedente.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se desconoce la inocuidad y la eficacia de IOR® LEUKOCIM cuando se administra conjuntamente con quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda su administración en el intervalo de las 24 horas previas ni siguientes a la aplicación de la quimioterapia citotóxica mielosupresora. La interacción de IOR® LEUKOCIM con otras drogas no ha sido totalmente evaluada hasta la fecha. Las drogas que potencian la liberación de neutrófilos, tales como el litio, deben ser utilizadas con precaución.

Uso en embarazo y lactancia:

Se desconoce la inocuidad de IOR® LEUKOCIM durante el embarazo, aunque no existen pruebas de teratogenicidad de IOR® LEUKOCIM en animales. Los estudios en animales muestran que el Filgrastim aumenta la incidencia de pérdidas embrionarias pero no de malformaciones.

Se desconoce si IOR® LEUKOCIM se secreta por la leche materna, por tal motivo no se recomienda su uso en mujeres lactantes.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

Sobredosis:

No se conocen los efectos de la sobredosificación con IOR® LEUKOCIM.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L03AA02.

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L03: inmunoestimulantes, L03A Citokinas e inmunomoduladores, L03AA: Factores estimuladores de colonia, filgrastim.

El factor estimulante de colonias humano (G-CSF, siglas en inglés) es una glicoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. El producto IOR® LEUKOCIM contiene r-met-Hu-G-CSF (filgrastim), que aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas y mínimamente el de monocitos. También induce un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con relación a los valores iniciales en algunos pacientes con neutropenia crónica grave. Algunos de estos pacientes muestran eosinofilia o basofilia incluso antes del tratamiento. El incremento de los neutrófilos depende de la dosis, cuando se aplica la posología recomendada.

Los neutrófilos producidos en respuesta al tratamiento muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de la función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50 % al cabo de 1 - 2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El empleo de IOR® LEUKOCIM en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica o tratamiento mielosupresor, seguido de trasplante de médula ósea (TMO), reduce de forma significativa la incidencia, la gravedad y la duración de la neutropenia y la neutropenia febril y por lo tanto, también el número de ingresos, la duración media de hospitalización y la cantidad de antibióticos administrados en comparación con los pacientes que reciben solo quimioterapia citotóxica.

La administración de IOR® LEUKOCIM reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización tras la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda. La incidencia de fiebre e infecciones documentadas no disminuyó en estas condiciones clínicas.

El empleo de IOR® LEUKOCIM en pacientes infectados por el VIH, mantiene la cifra normal de neutrófilos para permitir la pauta posológica regulada de los antiviricos y otros medicamentos mielosupresores. No hay indicios de que en los pacientes seropositivos tratados con IOR® LEUKOCIM aumente la replicación del VIH.

Como sucede con otros factores de crecimiento hematopoyéticos, para el G-CSF se han demostrado propiedades estimulantes *in vitro* sobre las células endoteliales humanas.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El aclaramiento del producto sigue una farmacocinética de primer orden, tras su administración subcutánea e intravenosa. El tiempo de vida media de eliminación es de aproximadamente 3,5 horas con un aclaramiento aproximado de 0,6 mL/min/kg. La infusión continua a lo largo de períodos de hasta de 28 días en pacientes que se recuperan del trasplante de médula ósea autóloga, no se asocia a acumulación farmacológica y los tiempos de vida media de eliminación son comparables. Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica equivalente, tanto si se administra por vía intravenosa como subcutánea. Las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10 ng/mL durante 8 a 16 horas después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 mL/kg.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Todo producto parenteral debe ser examinado visualmente para identificar si no existe algún producto particulado y si se conserva incoloro.

Utilizando técnicas asépticas, proceda a colocar una aguja estéril en una jeringa estéril. Elimine la cubierta flip off del bulbo que contiene IOR® LEUKOCIM y limpie la parte superior con un desinfectante. Inserte la aguja en el frasco ampolla y extraiga el contenido del frasco.

La destrucción del remanente se hará según las Normas de Bioseguridad para productos biológicos regidas por la OMS.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2023-06-30

