

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nivestim 12 MU/0,2 ml solución inyectable y para perfusión
Nivestim 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión
Nivestim 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nivestim 12 MU/0,2 ml solución inyectable y para perfusión

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 60 millones de unidades [MU] (600 microgramos) de filgrastim*.

Cada jeringa precargada contiene 12 millones de unidades (MU) (120 microgramos) de filgrastim en 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 60 millones de unidades [MU] (600 microgramos) de filgrastim*.

Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades (MU) (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 96 millones de unidades [MU] (960 microgramos) de filgrastim*.

Cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades (MU) (480 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) humano recombinante metionilado es producido en *Escherichia Coli* por tecnología de DNA recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable y para perfusión
Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Filgrastim está indicado para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con la excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos) y para la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

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

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

Filgrastim está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN $\leq 1,0 \times 10^9 / l$) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para el tratamiento de la neutropenia no sean adecuadas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con filgrastim debe administrarse únicamente en colaboración con un centro de oncología que tenga experiencia en el uso del factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) y en hematología y que disponga de las instalaciones necesarias para el diagnóstico. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro de oncología-hematología con experiencia suficiente en este campo y en el que el seguimiento de las células progenitoras hematopoyéticas pueda realizarse de una forma correcta.

Quimioterapia citotóxica establecida

Posología

La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5 microgramos)/kg/día. La primera dosis de filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En los ensayos clínicos aleatorizados, se empleó una dosis subcutánea de 230 microgramos/m²/día (4,0 a 8,4 microgramos/kg/día).

La dosificación diaria de filgrastim se debe mantener hasta que se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de la quimioterapia establecida en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoides, se prevé que la duración del tratamiento necesario para alcanzar estos criterios sea de hasta 14 días. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, la posología y las pautas de administración de la quimioterapia citotóxica.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1 - 2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, para conseguir una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento de estas células retorne a su rango normal. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con filgrastim antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos.

Forma de administración

Filgrastim puede administrarse como una inyección subcutánea diaria o como una perfusión intravenosa diaria diluida en solución de glucosa 50 mg/ml (5%) perfundida durante 30 minutos (ver sección 6.6 para instrucciones en relación con la dilución). La vía subcutánea es la preferida en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias procedentes de un estudio de administración de dosis únicas que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. La relevancia clínica de este hallazgo en relación con la administración de dosis múltiples no está clara. La vía de administración de elección debe depender de la situación clínica individual.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

Posología

La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MU (10 microgramos)/kg/día

La primera dosis de filgrastim debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de filgrastim se ajustará en función de la respuesta de los neutrófilos obtenida de la siguiente forma:

Recuento absoluto de neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
RAN > $1,0 \times 10^9$ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 microgramos)/Kg/día
Si el RAN permanece > $1,0 \times 10^9$ /l durante 3 días consecutivos más	Suspender filgrastim
Si el RAN desciende a < $1,0 \times 10^9$ /l durante el período de tratamiento, se debe reajustar de nuevo la dosis de filgrastim siguiendo los pasos previamente indicados	

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Forma de administración

Filgrastim puede administrarse como una perfusión intravenosa de 30 minutos o 24 horas, o como una perfusión subcutánea continua durante 24 horas. Filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%) (ver sección 6.6).

Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC

Posología

La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra solo para la movilización de PBPC es de 1,0 MU (10 microgramos)/kg/día durante 5 - 7 días consecutivos. Momento de realización de las leucoféresis: una o dos leucoféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, pueden ser necesarias leucoféresis adicionales. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la última leucoféresis.

La dosis recomendada de filgrastim para movilizar las PBPC tras una quimioterapia mielosupresora es de 0,5 MU (5 microgramos)/Kg/día, desde el primer día tras la conclusión de la quimioterapia hasta que se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento de estas células alcance su rango normal. Se debe realizar la leucoféresis en el período en el que el RAN aumente de < $0,5 \times 10^9$ /l a > $5,0 \times 10^9$ /l. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia extensiva, una única leucoféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucoféresis adicionales.

Forma de administración

Uso de filgrastim para la movilización de PBPC cuando se usa solo:

Filgrastim puede administrarse como una perfusión subcutánea continua durante 24 horas o como una inyección subcutánea. Para las perfusiones, filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%) (ver sección 6.6).

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

Filgrastim se debe administrar mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de las PBPC en donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC

Posología

Para la movilización de las PBPC en los donantes sanos antes de un trasplante alogénico de PBPC, filgrastim debe administrarse en dosis de 1,0 MU (10 microgramos)/kg/día durante 4 - 5 días consecutivos. Las leucoféresis deben iniciarse el día 5 y, si fuera necesario, continuar hasta el día 6 con objeto de recoger 4×10^6 células $CD34^+$ /Kg de peso del receptor.

Forma de administración

Filgrastim se debe administrar mediante inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 microgramos) /kg/día, en dosis única o dividida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 microgramos) /kg/día, en dosis única o dividida en varias dosis.

Ajustes de la dosis: Filgrastim se debe administrar diariamente mediante inyección subcutánea hasta alcanzar y poder mantener el recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9$ /l. Una vez conseguida la respuesta, se establecerá la dosis mínima eficaz para mantener este nivel. Para mantener un recuento de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria a largo plazo. Al cabo de 1 - 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad, dependiendo de la respuesta del paciente. Posteriormente, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9$ /l y 10×10^9 /l. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis ≤ 24 microgramos/kg/día. En pacientes con NCG no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 24 μ g/kg/día.

Forma de administración

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

En pacientes con infección por VIH

Posología

Reversión de la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 0,1 MU (1 microgramos)/kg/día, con ajuste de la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 microgramos)/kg/día hasta que se alcance y pueda mantener un recuento normal de neutrófilos ($RAN > 2,0 \times 10^9$ /l). En los ensayos clínicos, $> 90\%$ de los pacientes respondieron a estas dosis y presentaron una reversión de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ($< 10\%$) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 microgramos) /kg/día para revertir la neutropenia.

Mantenimiento del recuento normal de neutrófilos:

Una vez lograda la reversión de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima eficaz necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis con 30 MU (300 microgramos) /día administrada cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, puede ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9 /l$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 microgramos) /día durante 1 - 7 días a la semana para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9 /l$, con una mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración a largo plazo para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9 /l$.

Forma de administración

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

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio específico en este grupo de población. Por lo tanto, no es posible establecer una recomendación de dosis específica para estos pacientes.

Insuficiencia renal o hepática

Los estudios sobre filgrastim en pacientes con alteración grave de la función renal o hepática demuestran que su perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Pacientes pediátricos con NCG y cáncer

El 65% de los pacientes estudiados en los ensayos clínicos sobre NCG eran menores de 18 años. Para este grupo de edad, que incluye mayoritariamente pacientes con neutropenia congénita, la eficacia del tratamiento fue demostrada. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados para NCG.

Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia del filgrastim son similares en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en los pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en los adultos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con filgrastim. Se debe suspender la administración de filgrastim de forma definitiva en pacientes con hipersensibilidad clínicamente

significativa. No se debe administrar filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

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

Crecimiento de células malignas

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

La seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica no se conocen todavía.

Filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Debe ponerse especial cuidado en distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre seguridad y eficacia en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, filgrastim debe administrarse con precaución.

La seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes < 55 años con LMA de novo y buena citogenética [t (8;21), t (15;17) e inv (16)] no han sido establecidas.

Otras precauciones especiales

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten una enfermedad osteoporótica de base y reciban tratamiento continuado con filgrastim durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historia reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, puede ser un indicio preliminar de un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En estos casos, se debe suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos (ver sección 4.8).

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

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y de ruptura esplénica después de la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Se debe considerar un diagnóstico de ruptura esplénica y se debe controlar el tamaño del bazo en las personas que reciban filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Leucocitosis

Se han observado recuentos leucocitarios de $100 \times 10^9 / l$ o superiores en menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim en dosis superiores a 0,3 MU/Kg/día (3 microgramos/Kg/día). No se ha notificado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera un nivel de $50 \times 10^9 / l$ después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante el período de administración de filgrastim para la movilización de PBPC, filgrastim debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta hasta $> 70 \times 10^9 / l$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

Se debe tener especial cautela con los pacientes tratados con quimioterapia de altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad, incluidos efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de los distintos agentes quimioterápicos utilizados).

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia mielosupresora. Debido a la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (p. ej., dosis completas de acuerdo con el protocolo prescrito), el paciente puede estar expuesto a un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por ello, es recomendable realizar controles periódicos del recuento plaquetario y del valor hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida para producir trombocitopenia grave.

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

Otras precauciones especiales

No se han estudiado los efectos del filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos y ejerce su efecto mediante el aumento del recuento de neutrófilos. Por ello, en los pacientes con disminución de las células precursoras, la respuesta de los neutrófilos puede estar disminuida (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia extensivas o aquellos con infiltración tumoral de la médula ósea).

Se han notificado de forma ocasional trastornos vasculares, incluidas enfermedades venooclusivas y alteraciones del volumen de fluidos en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante.

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

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

Precauciones especiales en pacientes con movilización de PBPC

Movilización

No existen comparaciones aleatorias prospectivas de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo o en combinación con quimioterapia milesupresiva) en la misma población de pacientes. El grado de variabilidad entre los pacientes individuales y los resultados de laboratorio de las células CD34⁺ muestran que la comparación directa entre diferentes estudios es difícil. La elección del método de movilización debe considerarse en relación a los objetivos globales del tratamiento para un paciente individual.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy extensiva, pueden no manifestar una movilización suficiente de las mencionadas células sanguíneas como para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ /células CD34⁺/Kg) o una aceleración de la recuperación plaquetaria del mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran una especial toxicidad sobre el reservorio progenitor hematopoyético y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes como el melfalán, la carmustina (BCNU) y el carboplatino, cuando se administran durante períodos prolongados previos al intento de movilización de las células progenitoras, pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser eficaz en la movilización de las células progenitoras. Cuando se contemple la posibilidad de realizar un trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del período de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, debe prestarse especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según los criterios citados anteriormente, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

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

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

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ /células CD34⁺/kg se basa en las experiencias publicadas que tuvieron como resultado una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores a este mínimo parecen correlacionarse con una recuperación más rápida y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos antes de un trasplante alogénico de PBPC

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

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

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

Se ha notificado con mucha frecuencia trombocitopenia en pacientes tratados con filgrastim. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deben ser controlados estrechamente.

Después de la administración de filgrastim y de los procedimientos de leucoféresis, se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se notificaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ que se atribuyeron al procedimiento de leucoféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucoféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la aféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9/l$; en general, no se recomienda efectuar aféresis si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$.

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

Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse su dosis si el recuento de leucocitos alcanza niveles $> 70 \times 10^9/l$.

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

Se han observado anomalías citogenéticas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. Se desconoce el significado de dichos cambios. Aún así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y un seguimiento sistemáticos de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la vigilancia de la seguridad a largo plazo.

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos, de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos (y en pacientes) después de la administración del factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una vigilancia estrecha del tamaño del bazo (p. ej., mediante exploración clínica o ecografía). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Se han notificado casos frecuentes de disnea y otros casos poco frecuentes de acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltrados pulmonares e hipoxia) en donantes sanos. En caso de sospecha o confirmación de acontecimientos adversos pulmonares, debe plantearse la interrupción del tratamiento con filgrastim y proporcionarse la atención médica adecuada.

Precauciones especiales en receptores de PBPC alogénicas movilizadas con filgrastim

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de EICH aguda o crónica que el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

Hemograma

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100.000/mm^3$, debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o de reducir su dosis.

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

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

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

Se ha observado una baja frecuencia (aproximadamente el 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en los pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos que recibieron tratamiento con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento con filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente el 12% de los pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales en condiciones basales, presentaron posteriormente anomalías, incluida una monosomía 7, en las evaluaciones repetidas sistemáticas. No está claro en la actualidad si el tratamiento a largo plazo de los pacientes con neutropenia crónica grave los predispone a sufrir anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuarles exámenes morfológicos y citogenéticos de la médula ósea en intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas de neutropenia transitoria, como las infecciones víricas.

Se han notificado casos muy frecuentes de esplenomegalia y casos frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de filgrastim. Se debe considerar un diagnóstico de ruptura esplénica y se debe controlar el tamaño del bazo en las personas que reciban filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. El treinta y uno (31%) de los pacientes participantes en estudios presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo disminuyó o quedó frenada al reducir la dosis y sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Debe evaluarse de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico, basta con realizar una palpación abdominal.

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

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

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado casos frecuentes de esplenomegalia después de la administración de filgrastim. Se debe considerar un diagnóstico de ruptura esplénica y se debe controlar el tamaño del bazo en las personas que reciban filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Hemograma

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, en especial durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden muy rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la

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

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

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

Infecciones y enfermedades malignas causantes de mielosupresión

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

Otras precauciones especiales en enfermedades de células falciformes o con rasgo de células falciformes

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

Para todos los pacientes

Nivestim contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberían utilizar este medicamento.

Nivestim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo tanto es esencialmente libre de sodio.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF), la marca registrada del medicamento administrado debe estar claramente anotada en la historia clínica del paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Todavía no se han investigado en ensayos clínicos las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencias de que pueda ser nociva.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen o los datos sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos sujetos a múltiples elevados de las dosis de exposición clínica y en la presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. No se recomienda el uso de filgrastim durante el embarazo

Lactancia

Se desconoce si el filgrastim/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. La decisión de no amamantar o no seguir/abstenerse del tratamiento con filgrastim debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el lactante y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas hembras y macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos de Nivestim se han realizado en 183 pacientes con cáncer y 96 voluntarios sanos. El perfil de seguridad de filgrastim observado en estos ensayos clínicos fue consistente con los resultados obtenidos del producto de referencia en estos estudios.

En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el efecto indeseable más frecuente fue el dolor musculoesquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en un 10% de los pacientes y de forma grave en un 3%.

También se ha notificado enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) (ver sección c abajo). En la movilización de PBPC en donantes sanos, el efecto indeseable notificado con mayor frecuencia fue el dolor musculoesquelético. En donantes se ha observado leucocitosis y trombocitopenia tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En los pacientes con NCG, los efectos adversos más frecuentemente relacionados con filgrastim fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia. Se han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes con neutropenia congénita tratados con filgrastim (ver sección 4.4).

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en pacientes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre

periférica, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos; ver sección 4.4 y subsección c de la sección 4.8.

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, los únicos efectos adversos que se consideran consistentemente relacionadas con la administración de filgrastim fueron el dolor musculoesquelético, dolor óseo y mialgia.

b. Tabla de reacciones adversas

Los datos de las siguientes tablas describen las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y las comunicaciones espontáneas. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos están organizados en orden decreciente de gravedad. Los datos de los pacientes de cáncer, donantes sanos sometidos a la movilización de las PBPC, pacientes con NCG y pacientes con infección por VIH se presentan por separado, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con cáncer

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica ^a Esplenomegalia ^{a, e} Crisis de anemia falciforme ^a		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al fármaco ^a	Enfermedad del injerto contra el huésped ^b		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Pérdida de apetito ^a		Pseudogota ^a		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venooclusiva ^d Alteraciones del volumen de fluidos Síndrome de fuga capilar ^a		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo ^a Tos ^a Disnea	Hemoptisis ^c	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Insuficiencia respiratoria ^a Edema pulmonar ^a Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración pulmonar ^a Hemorragia pulmonar		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^a Vómitos ^a Estreñimiento ^a Náuseas ^a				
Trastornos hepato biliares	Gamma-glutamyltransferasa aumentada Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^a Alopecia ^a		Síndrome de Sweets Vasculitis cutánea ^a		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^c		Exacerbación de una artritis reumatoide previa		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Anormalidad de la orina Glomerulonefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia ^a Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Dolor ^a	Dolor torácico ^a			

^a Ver sección c

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

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

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

^e Los casos se observaron durante el ensayo clínico

Donantes sanos sometidos a movilización de las PBPC

Sistema de clasificación de órganos del MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a Leucocitosis ^a	Esplenomegalia ^a	Ruptura esplénica ^a Crisis de anemia falciforme ^a		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica Reacción alérgica grave		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia (ácido úrico aumentado en sangre)		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		
Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa aumentada		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^b		Artritis reumatoide agravada		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

^a Ver sección c

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

En pacientes con NCG

Sistema de clasificación de órganos del MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia ^a Anemia	Ruptura esplénica ^a Trombocitopenia ^a	Crisis de anemia falciforme ^a		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^a				
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^b Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Glomerulonefritis	Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en el sitio de la inyección			

^a Ver sección c

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con VIH

Sistema de clasificación de órganos del MedDRA	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia ^a	Crisis de anemia falciforme ^a			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^b					
Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis

^a Ver sección c

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de médula ósea (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

Pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, filgrastim no aumentó la incidencia de efectos adversos asociados a la quimioterapia citotóxica. En esos ensayos clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (pérdida de apetito), inflamación de la mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor faringolaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia poscomercialización, se ha descrito vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes que reciben filgrastim. La frecuencia estimada a partir de los datos de los ensayos clínicos fue poco frecuente. También se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) en la experiencia poscomercialización. La frecuencia estimada a partir de los datos de los ensayos clínicos fue poco frecuente.

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

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

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

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes o con rasgo de células falciformes (ver sección 4.4). La frecuencia estimada a partir de los datos de los ensayos clínicos fue poco frecuente.

En pacientes con cáncer tratados con filgrastim se ha notificado pseudogota. La frecuencia estimada a partir de los datos de los ensayos clínicos fue poco frecuente.

Movilización de las PBPC en donantes sanos

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos, de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y pacientes tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales (ver sección 4.4).

Se han notificado efectos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia) (ver sección 4.4).

Se han observado casos poco frecuentes de exacerbación de los síntomas de artritis.

Se observó en un 41 % de los donantes leucocitosis (células blancas (WBC) $> 50 \times 10^9/l$) y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) después de filgrastim y en un 35 % de los donantes leucoferesis (ver sección 4.4).

Pacientes con NCG

Los efectos adversos incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de los casos, ruptura esplénica y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Los posibles efectos adversos relacionados con la terapia de filgrastim ocurren en < 2 % de los pacientes con NCG fueron reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y exantema.

Se ha descrito vasculitis cutánea en el uso durante mucho tiempo en el 2 % de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH

Se ha notificado esplenomegalia relacionada con filgrastim en < 3 % de los pacientes. En todos los casos, en la exploración física fue de leve a moderada y la evolución clínica fue benigna a ningún paciente se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es un hallazgo frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, su relación con el tratamiento con filgrastim no está clara (ver sección 4.4).

d. Población pediátrica

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

No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes pediátricos.

e. Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con filgrastim. La frecuencia se estima como “frecuente” en base a los datos de los ensayos clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#)

4.9 Sobredosis

No se han establecido los efectos de la sobredosis de filgrastim.

La interrupción de la terapia con filgrastim generalmente conlleva un descenso del 50 % en los neutrófilos circulantes al cabo de 1 ó 2 días, llegando a valores normales en 1 y 7 días.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y la liberación de neutrófilos funcionales de la médula ósea. Nivestim contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), que aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica en un plazo de 24 horas, con un incremento de escasa magnitud en las cifras de monocitos. En algunos pacientes con NCG, filgrastim también puede inducir un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con respecto a los valores iniciales; algunos de estos pacientes pueden presentar eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento del recuento de neutrófilos depende de la dosis cuando se aplica conforme a la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta al filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1-2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, la gravedad y la duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y las hospitalizaciones después del tratamiento de inducción con quimioterapia para la

leucemia mieloide aguda o la terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre e infecciones documentadas no se redujo en ninguna de las dos situaciones citadas. La duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea tampoco disminuyó.

La administración de filgrastim, solo o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. Estas PBPC autólogas se pueden recolectar y transfundir después de altas dosis de terapia citotóxica, bien junto con trasplante de médula ósea o en lugar de éste. La transfusión de las PBPC acelera la recuperación hematopoyética, con lo que reduce el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con filgrastim experimentaron una recuperación hematológica significativamente más rápida que los tratados con trasplante alogénico de médula ósea, con una disminución significativa del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las plaquetas sin apoyo externo.

Un estudio retrospectivo europeo mediante el que se evaluó el uso de G-CSF tras el trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemias agudas sugirió un aumento en el riesgo de EICH, de muerte relacionada con el tratamiento (MRT) y de muerte en los pacientes tratados con G-CSF. En otro estudio internacional retrospectivo en pacientes con leucemias mieloides agudas y crónicas, no se observó efecto alguno sobre el riesgo de EICH, MRT y muerte. Un metaanálisis de los estudios sobre trasplantes alogénicos, incluidos los resultados de nueve ensayos prospectivos aleatorizados, ocho estudios retrospectivos y un estudio de casos y controles, no detectó efectos sobre el riesgo de EICH aguda, EICH crónica o muerte precoz relacionada con el tratamiento.

Riesgo relativo (IC del 95%) de EICH y MRT Tras tratamiento con G-CSF después de un trasplante de médula ósea					
Publicación	Período de estudio	N	EICH aguda de grado II - IV	EICH crónica	MRT
Metaanálisis (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio retrospectivo europeo (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio retrospectivo internacional (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a El análisis incluye estudios relativos al trasplante de médula ósea durante este período; en algunos estudios se utilizó GM-CSF

^b El análisis incluye pacientes que recibieron un trasplante de la médula ósea durante este período

Utilización de filgrastim para la movilización de PBPC en donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC

En donantes sanos, una dosis de 10 microgramos/Kg/día administrada por vía subcutánea durante 4 - 5 días consecutivos permite una recogida de $\geq 4 \times 10^6$ células CD34+/kg de peso del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucoféresis.

El uso de filgrastim en pacientes, tanto niños como adultos, con NCG (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica y neutropenia idiopática) induce un aumento mantenido del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en sangre periférica y una reducción del número de infecciones y procesos relacionados.

La administración de filgrastim a pacientes con infección por VIH mantiene el recuento de neutrófilos en los niveles normales, lo que permite la administración programada del tratamiento antiviral y/u otras terapias mielosupresoras. No hay evidencia de que los pacientes con infección por VIH tratados con filgrastim presenten un aumento de la replicación del VIH.

Como con otros factores de crecimiento hematopoyéticos, G-CSF muestra *in vitro* propiedades estimulantes de las células endoteliales humanas.

La eficacia y seguridad del Nivestim se ha evaluado en estudios aleatorios, controlados en fase III en cáncer de mama. No hay diferencias relevantes entre Nivestim y el producto de referencia en relación a la duración de la neutropenia grave y a la incidencia de neutropenia febril.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Un ensayo cruzado, aleatorizado, de dosis única, abierto, en 46 voluntarios sanos mostró que el perfil farmacocinético de Nivestim es comparable al del producto de referencia tras su administración subcutánea e intravenosa. Otro estudio cruzado, aleatorio, doble ciego, de dosis múltiples en 50 voluntarios sanos mostró que el perfil farmacocinético de Nivestim es comparable al del producto de referencia tras su administración subcutánea e intravenosa.

El aclaramiento de filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden después de su administración, tanto subcutánea como intravenosa. La semivida de eliminación sérica de filgrastim es de aproximadamente 3.5 horas, con un intervalo de aclaración de 0,6 ml/min/kg. La perfusión continua de filgrastim a lo largo de un período de hasta 28 días en pacientes en fase de recuperación de un trasplante autólogo de médula ósea no reveló datos indicativos de acumulación del fármaco y dio lugar a semividas de eliminación comparables. Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, tanto administrado por vía intravenosa como por vía subcutánea. Tras la administración subcutánea de las dosis recomendadas, las concentraciones séricas se mantuvieron por encima de 10 ng/ml durante 8 - 16 horas. El volumen de distribución en sangre es de alrededor de 150 ml/Kg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Filgrastim se ha estudiado mediante ensayos de toxicidad a dosis repetidas durante más de 1 año de duración, los cuales han revelado cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas incluyendo aumentos en el recuento de leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea, granulocitopoyesis extra medular y aumento del tamaño del bazo. Todos estos cambios han revertido tras la interrupción del tratamiento.

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

En base a datos obtenidos de otras moléculas de filgrastim similares, se observaron hallazgos comparables, además de un incremento de malformaciones fetales a 100 microgramos/kg/día, una dosis tóxica materna que corresponde con una exposición sistémica de aproximadamente 50-90 veces la exposición observada en pacientes tratados con la dosis clínica de 5 microgramos/kg/día. En este estudio, el nivel en el que no se observan efectos adversos para la toxicidad embrio-fetal fue de 10 microgramos/kg/día, el cual corresponde con una exposición sistémica de aproximadamente 3-5 veces la exposición observada en pacientes tratados con la dosis clínica.

En ratas preñadas, no se ha observado toxicidad materna o fetal a dosis superiores a 575 microgramos/kg/día. La descendencia de ratas a las que se les ha administrado filgrastim durante el periodo peri-natal y los periodos de lactancia, exhibieron retraso en la diferenciación externa y

retraso en el crecimiento (≥ 20 microgramos/kg/día) y una ligera reducción de la tasa de supervivencia (100 microgramos/kg/día).

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

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acido acético, glacial
Hidróxido sódico
Sorbitol (E420)
Polisorbato 80
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Nivestim no debe diluirse con soluciones de cloruro sódico.

Filgrastim diluido puede adsorberse al vidrio y a los materiales plásticos a no ser que sea diluido en solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %) (Ver sección 6.6).

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

6.3 Período de validez

Jeringa precargada
30 meses

Tras la dilución:

Se ha demostrado que, durante el uso, la solución diluida para perfusión permanece fisicoquímicamente estable durante 24 horas a 2 – 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas a 2 - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Mantener la jeringa precargada en el envase exterior para protegerla de la luz.

La exposición accidental a temperaturas de congelación hasta un máximo de 24 horas no afecta a la estabilidad del Nivestim. Las jeringas precargadas congeladas pueden ser descongeladas y mantenerse refrigeradas para su uso futuro. Si la exposición ha sido mayor de 24 horas o congeladas más de una vez, Nivestim NO debe usarse.

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el paciente puede sacar el medicamento de la nevera y almacenarlo a temperatura ambiente (no más de 25°C) durante un único periodo máximo de hasta 15 días. Después de este periodo, el producto no debe volver a refrigerarse y debe desecharse.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Nivestim 12 MU/0,2 ml solución inyectable y para perfusión

Jeringa precargada (de vidrio tipo I) con aguja para inyección (de acero inoxidable), con protector de seguridad para la aguja, que contienen 0,2 ml de solución para inyección.

Nivestim 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión, Nivestim 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

Jeringa precargada (de vidrio tipo I) con aguja para inyección (de acero inoxidable), con protector de seguridad para la aguja, que contienen 0,5 ml de solución para inyección.

Tamaños de envases correspondientes a 1, 5, 8 ó 10 jeringas precargadas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Si se necesita, Nivestim puede ser diluido en solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %).

En ningún caso, se recomienda la dilución a una concentración final de menos de 0,2 MU (2 microgramos).

La solución debe inspeccionarse visualmente antes del uso. Tan sólo se deben utilizar soluciones transparentes sin partículas.

En los pacientes tratados con filgrastim diluido hasta concentraciones < 1,5 MU/ml (15 microgramos) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) hasta una concentración final de 2 mg/ml.

Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MU (300 microgramos), deben agregarse 0,2 ml de una solución de albúmina sérica humana al 20 %.

Cuando se diluye en solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %), filgrastim es compatible con el vidrio y con diversos plásticos, incluidos el cloruro de polivinilo (PVC), la poliolefina (un copolímero de polipropileno y polietileno) y el polipropileno.

Nivestim no contiene conservantes. En vista del posible riesgo de contaminación microbiológica, las jeringas de Nivestim son para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Reino Unido
Tel: + 44 (0) 1628 515500
Fax: + 44 (0) 1628 829827

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002

EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008
EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/010
EU/1/10/631/011
EU/1/10/631/012

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

Fecha de la primera autorización: 08 junio 2010

Fecha de la última renovación: 27 mayo 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) del(de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Croacia

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

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Países Bajos

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Croatia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos

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

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

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

Cuando coincida la presentación de un informe periódico de seguridad con la actualización del PGR, ambos documentos deberán presentarse conjuntamente.

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACODICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA EXTERIOR - JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nivestim 12 MU/0,2 ml solución inyectable y para perfusión
Filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 12 millones de unidades (MU) (120 microgramos) de filgrastim en 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Acido acético glacial, hidróxido sódico, polisorbato 80, sorbitol (E420) y agua para inyección. Para más información, consultar el prospecto

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión
1 jeringa precargada con 0,2 ml
5 jeringas precargadas con 0,2 ml
8 jeringas precargadas con 0,2 ml
10 jeringas precargadas con 0,2 ml

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o intravenosa.

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

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

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

Se adjunta el protector de aguja a la jeringa precargada para proteger del pinchazo de la aguja. Ver prospecto para instrucciones de uso del protector de agujas.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la dilución, utilizar en 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar y transportar refrigerado (2°C-8°C). No congelar.

Conservar la jeringa pre-cargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCION DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002
EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/010

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nivestim 12 MU/0,2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA EXTERIOR - JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nivestim 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión
Filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Acido acético glacial, hidróxido sódico, polisorbato 80, sorbitol (E420) y agua para inyección. Para más información, consultar el prospecto

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión
1 jeringa precargada con 0,5 ml
5 jeringas precargadas con 0,5 ml
8 jeringas precargadas con 0,5 ml
10 jeringas precargadas con 0,5 ml

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o intravenosa.

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

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

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

Se adjunta el protector de agujas a la jeringa precargada para proteger del pinchazo de la aguja. Ver prospecto para instrucciones de uso del protector de agujas.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la dilución, utilizar en 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar y transportar refrigerado (2°C-8°C). No congelar.

Conservar la jeringa pre-cargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCION DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/011

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nivestim 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA EXTERIOR – JERINGA PRECARGADA CON PROTECTOR DE SEGURIDAD PARA LA AGUJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nivestim 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión
Filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades (480 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Acido acético glacial, hidróxido sódico, polisorbato 80, sorbitol (E420) y agua para inyección. Para más información, consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión
1 jeringa precargada con 0,5 ml
5 jeringas precargadas con 0,5 ml
8 jeringas precargadas con 0,5 ml
10 jeringas precargadas con 0,5 ml

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o intravenosa.

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

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

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

Se adjunta el protector de agujas a la jeringa precargada para proteger del pinchazo de la aguja. Ver prospecto para instrucciones de uso del protector de agujas.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la dilución, utilizar en 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar y transportar refrigerado (2-8°C). No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCION DEL TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Reino Unido

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008
EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/012

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Nivestim 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

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

**ENVASE BLISTER CON JERINGA PRECARGADA / JERINGA PRECARGADA CON
PROTECTOR DE SEGURIDAD PARA LA AGUJA**

Etiqueta de la jeringa

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

Nivestim 12 MU/0,2 ml inyectable y perfusión
Filgrastim
SC/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

Cad:

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O UNIDAD

0,2 ml

6. OTROS

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

**ENVASE BLISTER CON JERINGA PRECARGADA / JERINGA PRECARGADA CON
PROTECTOR DE SEGURIDAD PARA LA AGUJA**

Etiqueta de la jeringa

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

Nivestim 30 MU/0,5 ml inyectable y perfusión
Filgrastim

SC/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

Cad

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

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

**ENVASE BLISTER CON JERINGA PRECARGADA / JERINGA PRECARGADA CON
PROTECTOR DE SEGURIDAD PARA LA AGUJA**

Etiqueta de la jeringa

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

Nivestim 48 MU/0,5 ml inyectable y perfusión
Filgrastim

SC/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2. FECHA DE CADUCIDAD

Cad

3. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

4. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Nivestim 12 MU/0,2 ml solución inyectable y para perfusión

Nivestim 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

Nivestim 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

Filgrastim

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Nivestim y para qué se utiliza

Qué es Nivestim

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

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

Nivestim se puede utilizar:

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nivestim

No use Nivestim

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

Advertencias y precauciones

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

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

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

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

- experimenta dolor en la parte superior izquierda del vientre (abdominal), dolor debajo de la caja torácica izquierda o en el extremo izquierdo del hombro (estos pueden ser síntomas de un bazo agrandado [esplenomegalia] o una posible ruptura del bazo);
- nota sangrados o cardenales inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas en sangre [trombocitopenia], con una capacidad reducida de la sangre para coagularse);
- sufre signos repentinos de alergia en la piel, como erupciones, picores o urticaria, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, respiración difícil, sibilancias o problemas al respirar, ya que podrían ser signos de una reacción alérgica grave;
- experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón, o nota que orina menos de lo habitual.

Pérdida de respuesta al filgrastim

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

Puede que su médico quiera supervisarle estrechamente, ver sección 4 del prospecto.

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

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

Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan los glóbulos blancos

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

Uso de Nivestim con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Nivestim no ha sido estudiado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Es importante que informe a su médico si usted:

- está embarazada;
- cree que pueda estarlo; o
- planea quedarse embarazada.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Nivestim, informe a su médico.

A menos que su médico le indique lo contrario, debe dejar de dar el pecho si utiliza Nivestim.

Conducción y uso de máquinas

Nivestim no debería afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas. No obstante, es aconsejable esperar y ver cómo se siente tras tomar Nivestim antes de conducir o manejar maquinaria.

Nivestim contiene sodio y sorbitol

Nivestim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo tanto es esencialmente libre de sodio.

Nivestim contiene sorbitol (E420). Si su médico le ha indicado que padece una reacción alérgica a algunos azúcares, consulte a su médico antes de usar este medicamento.

3. Cómo usar Nivestim

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

¿Cómo se administra Nivestim y cuánto debo tomar?

Nivestim se administra por lo general una vez al día como una inyección en el tejido debajo de la piel (conocida como inyección subcutánea). También se puede administrar una vez al día como una inyección lenta en la vena (conocida como perfusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Nivestim que debe tomar.

Pacientes con trasplante de médula ósea después de la quimioterapia:

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

¿Cuánto tiempo tengo que tomar Nivestim?

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

Uso en niños

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

Si usa más Nivestim del que debe

Si cree que ha tomado más del que debe, contacte con su médico tan pronto como sea posible.

Si olvidó usar Nivestim

Si ha olvidado una inyección, contacte con su médico tan pronto como sea posible.

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

4. Posibles efectos adversos

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento:

- si experimenta una reacción alérgica, incluida debilidad, caída de la presión arterial, dificultad para respirar, hinchazón de la cara (anafilaxis), erupción cutánea, erupción cutánea con picor (urticaria), hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema) y falta de aliento (disnea). La hipersensibilidad es frecuente en pacientes con cáncer.

- si experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar (disnea), ya que puede ser un signo del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El SDRA es poco frecuente en pacientes con cáncer.
- si experimenta dolor en la parte superior izquierda del vientre (abdominal), dolor debajo de la caja torácica izquierda o en el extremo izquierdo del hombro, ya que podría tratarse de algún problema con su bazo (agrandamiento del bazo [esplenomegalia] o ruptura del bazo).
- si está siendo tratado por neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico le realizara análisis de orina periódicos si experimenta este efecto adverso o si se encuentran proteínas en su orina (proteinuria).
- si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos o una combinación de ellos:
- hinchazón, que puede estar relacionada con orinar con una menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de plenitud en abdomen, y una sensación general de cansancio. Estos síntomas generalmente se desarrollan muy rápidamente.

Estos pueden ser síntomas de una enfermedad poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) llamada “síndrome de fuga capilar”, que provoca que la sangre se escape de los vasos sanguíneos pequeños hacia otros lugares de su cuerpo y requiere atención médica urgente.

- si experimenta daño renal (glomerulonefritis). Se ha observado daño renal en pacientes que tomaban filgrastim. Contacte con su médico inmediatamente si observa hinchazón en la cara o tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón, o nota que orina menos de lo habitual.

Un efecto adverso muy frecuente del uso de filgrastim es dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético), que se puede evitar tomando medicamentos estándar para aliviar el dolor (analgésicos). En los pacientes sometidos a un trasplante de células madre o de médula ósea, puede aparecer enfermedad del injerto contra huésped (EICH). Esta es una reacción de las células del donante contra el paciente que recibe el trasplante; los signos y síntomas incluyen erupciones en las palmas de las manos o las plantas de los pies, y úlceras y llagas en la boca, intestino, hígado, piel, ojos, pulmones, vagina y articulaciones. En donantes sanos de células madre se observa con mucha frecuencia un incremento de los glóbulos blancos (leucocitosis) y una disminución de las plaquetas, lo que reduce la capacidad de la sangre para coagularse (trombocitopenia); estos efectos serán supervisados por su médico.

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

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

En pacientes con cáncer

- Cambios en el análisis bioquímico de la sangre
- Aumento de ciertas enzimas en la sangre
- Pérdida de apetito
- Dolor de cabeza
- Dolor en la boca y garganta (dolor orofaríngeo)
- Tos
- Diarrea
- Vómitos
- Estreñimiento
- Náuseas
- Erupción cutánea
- Pérdida o debilitamiento del cabello inusual (alopecia)
- Dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético)
- Debilidad generalizada (astenia)
- Cansancio (fatiga)
- Irritación e hinchazón del revestimiento del tubo digestivo, que va de la boca al ano (inflamación de la mucosa)
- Falta de aliento (disnea)
- Dolor

En donantes sanos de células madre

- Reducción de las plaquetas, lo que reduce la capacidad de la sangre de coagularse (trombocitopenia)
- Aumento de los glóbulos blancos (leucocitosis)
- Dolor de cabeza
- Dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético)

En pacientes con neutropenia crónica grave

- Aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia)
- Recuento de glóbulos rojos bajo (anemia)
- Cambios en el análisis bioquímico de la sangre
- Aumento de ciertas enzimas en la sangre
- Dolor de cabeza
- Hemorragia nasal (epistaxis)
- Diarrea
- Aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia)
- Erupción cutánea
- Dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético)
- Dolor en las articulaciones (artralgia)

En pacientes con infección por VIH

- Dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético)

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

En pacientes con cáncer

- Reacción alérgica (hipersensibilidad al medicamento)
- Baja tensión arterial (hipotensión)
- Dolor al orinar (disuria)
- Dolor en el pecho
- Tos con sangre (hemoptisis)

En donantes sanos de células madre

- Aumento de ciertas enzimas en la sangre
- Falta de aliento (disnea)
- Aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia)

En pacientes con neutropenia crónica grave

- Ruptura del bazo
- Reducción de las plaquetas, lo que reduce la capacidad de la sangre de coagularse (trombocitopenia)
- Cambios en el análisis bioquímico de la sangre
- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)
- Pérdida o debilitamiento del cabello inusual (alopecia)
- Enfermedad que hace que los huesos pierdan densidad haciéndolos más débiles, más frágiles y propensos a romperse (osteoporosis)
- Sangre en la orina (hematuria)
- Dolor en el lugar de la inyección
- Daño en los diminutos filtros de los riñones (glomerulonefritis)

En pacientes con infección por VIH

- Aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia)

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

En pacientes con cáncer

- Ruptura del bazo

- Aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia)
- Dolor intenso en los huesos, pecho, intestinos o articulaciones (crisis de anemia falciforme)
- Rechazo del trasplante de médula ósea (enfermedad del injerto contra el huésped)
- Hinchazón y dolor en las articulaciones, similar a la gota (pseudogota)
- Inflamación grave de los pulmones que causa respiración dificultosa (síndrome de distrés respiratorio agudo)
- Los pulmones no funcionan como deberían causando falta de aliento (insuficiencia respiratoria)
- Hinchazón o fluido en los pulmones (edema pulmonar)
- Inflamación de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial)
- Radiografías anormales de los pulmones (infiltración pulmonar)
- Pápulas coloreadas, descamadas, llagas dolorosas en las extremidades y, a veces, en la cara y el cuello con fiebre (síndrome de Sweet)
- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)
- Empeoramiento de la artritis reumatoide existente
- Cambios inusuales en la orina
- Daño hepático causado por el bloqueo de las pequeñas venas del hígado (enfermedad venooclusiva)
- Sangrado de los pulmones (hemorragia pulmonar)
- Un cambio en la forma en que su cuerpo regula los fluidos corporales que puede resultar en hinchazón
- Daño en los diminutos filtros de los riñones (glomerulonefritis)

En donantes sanos de células madre

- Ruptura del bazo
- Dolor intenso en los huesos, pecho, intestinos o articulaciones (crisis de anemia falciforme)
- Reacciones alérgicas repentinas y que pueden poner en peligro la vida (reacción anafiláctica)
- Reacción alérgica grave
- Cambios en el análisis bioquímico de la sangre
- Sangrado de los pulmones (hemorragia pulmonar)
- Tos con sangre (hemoptisis)
- Radiografías anormales de los pulmones (infiltración pulmonar)
- Falta de absorción de oxígeno en los pulmones (hipoxia)
- Aumento de ciertas enzimas en la sangre
- Empeoramiento de la artritis reumatoide existente
- Daño en los diminutos filtros de los riñones (glomerulonefritis)

En pacientes con neutropenia crónica grave

- Dolor intenso en los huesos, pecho, intestinos o articulaciones (crisis de anemia falciforme)
- Exceso de proteínas en la orina (proteinuria)

En pacientes con infección por VIH

- Dolor intenso en los huesos, pecho, intestinos o articulaciones (crisis de anemia falciforme)

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Daño en los diminutos filtros de los riñones (glomerulonefritis)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Anexo V](#).

5. Conservación de Nivestim

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

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

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

La jeringa puede sacarse de la nevera y dejarse a temperatura ambiente durante un periodo único máximo de hasta 15 días (pero a una temperatura no superior a 25°C).

No emplee Nivestim si ve que el contenido de la jeringa está turbio o si tiene partículas.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nivestim

- El principio activo es filgrastim. Cada ml contiene 60 millones de unidades [MU] (600 microgramos) o 96 millones de unidades ([MU] de filgrastim.
- Nivestim 12 MU/0,2 ml solución inyectable/ perfusión : cada jeringa precargada contiene 12 millones de unidades (MU), 120 microgramos de filgrastim en 0,2 ml (correspondientes a 0,6 mg/ml
- Nivestim 30 MU/0,5 ml solución inyectable / perfusión: cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades (MU), 300 microgramos de filgrastim en 0,5 ml (correspondientes a 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 MU/0,5 ml solución inyectable / perfusión: cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades (MU), 480 microgramos de filgrastim en 0,5 ml (correspondientes a 0,96 mg/ml
- Los demás componentes son ácido acético (glacial), hidróxido sódico, sorbitol E420, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Nivestim es una solución para inyección/ perfusión transparente e incolora que se suministra en una jeringa precargada con una aguja de inyección (acero inoxidable) con una protección para la aguja. Nivestim se encuentra disponible en envases de 1, 5, 8 ó 10 jeringas en cada envase. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Reino Unido
Tel: + 44 (0) 1628 515500
Fax: + 44 (0) 1628 829827

Responsable de la fabricación

Hospira Enterprises B.V.

Randstad 22-11
1316 BN Almere
Países Bajos

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Croatia

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

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Aenorasis S.A.
Τηλ: + 30 210 6136332

España

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Alvogen d.o.o.
Tél/Tel: + 385 1 6641 830

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

România

Alvogen Romania SRL
Tel: +(40) 21 351 0286

Ireland

Hospira Ireland Sales Limited
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος

Hospira UK Limited
Τηλ: + 44 (0) 1628 515500

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

United Kingdom

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Instrucciones de autoadministración por el paciente

Esta sección contiene información sobre cómo administrarse usted mismo una inyección de Nivestim. Es importante que no intente administrarse la inyección sin que antes su médico o profesional de enfermería le haya explicado cómo hacerlo. Es también importante que deseche las jeringas en un contenedor de seguridad para agujas. Si no está seguro de querer administrarse la inyección usted mismo o tiene alguna pregunta, consulte a su médico o profesional de enfermería.

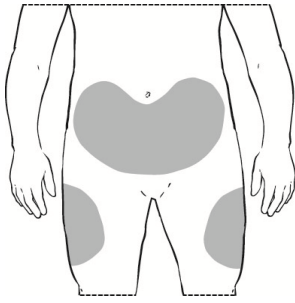
¿Cómo debo inyectarme Nivestim?

Nivestim se administra generalmente una vez al día mediante una inyección, normalmente en el tejido situado por debajo de la piel. Esto se conoce como inyección subcutánea.

Si aprende como administrarse usted mismo la inyección ya no tendrá que esperar en su casa a que venga una enfermera o ir al hospital o la clínica cada día para que le administren su inyección.

Necesitará administrarse su inyección aproximadamente en el mismo momento cada día. Los lugares más adecuados para la administración de la inyección son los siguientes:

- La parte delantera de los muslos
- El abdomen, excepto el área alrededor del ombligo



Es mejor cambiar cada día el lugar de la inyección para evitar el riesgo de sensación dolorosa en cualquier lugar.

Equipo requerido para la administración:

Para la administración de la inyección subcutánea se necesitan los siguientes elementos:

1. Una jeringa precargada nueva de Nivestim
2. Un recipiente adecuado, a prueba de pinchazos, para desechar de forma segura las jeringas usadas
3. Compresas antisépticas (si se las recomienda su médico o enfermera)

¿Cómo administrar la inyección subcutánea de Nivestim?

1. Procure administrarse la inyección aproximadamente a la misma hora cada día.
2. Saque envásela jeringa de Nivestim de la nevera y déjelo fuera para que se ponga a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). Esto puede llevar de 15-30 minutos. Verifique la fecha en el envase para estar seguro de que no está caducada. Verifique que tiene su contenedor de agujas cerca.
3. Busque un sitio confortable para administrarse la inyección y verifique la dosis que le han prescrito.
4. Lave sus manos minuciosamente con agua y jabón
5. Saque la jeringa del envase de cartón y compruebe que la solución es transparente, incolora y prácticamente libre de partículas visibles. No emplee la jeringa de Nivestim si el líquido tiene partículas flotando en éste o si el líquido se ha salido fuera de la jeringa.
6. Tome la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Quite la cápsula protectora de la aguja de la inyección. La jeringa está ahora lista para usar. Puede observar una pequeña burbuja de aire en la jeringa. No necesita expulsar la burbuja de aire antes de inyectar la solución. La inyección de la solución con una burbuja de aire es inocua.
7. Decida dónde se va a administrar la inyección- Busque un lugar en la parte delantera de su abdomen o en la parte delantera de sus muslos. Elija un lugar diferente de inyección cada vez. No escoja un área que esté sensible, enrojecida, dañada o que tenga una cicatriz. Si su médico o enfermera se lo ha recomendado, limpie esta zona de la piel con una gasa antiséptica.
8. Pellizque un área amplia de la piel, teniendo cuidado de no tocar el área que había limpiado.
9. Con la otra mano, inserte la aguja en un ángulo aproximado de 45°C



10. Tire ligeramente del émbolo para confirmar que no ha pinchado un vaso sanguíneo. Si ve sangre en la jeringa, retire la aguja e insértela en otro lugar. Manteniendo la piel pellizcada, presione el émbolo lenta y uniformemente hasta que se haya vaciado el contenido de la jeringa.
11. Después de inyectar la solución quite la aguja de la piel
12. Asegúrese de que el protector de jeringa cubre la aguja de acuerdo con las instrucciones del protector de jeringa activo o del protector de jeringa pasivo según se indica más abajo.

13. Poner la jeringa en el contenedor para agujas. No trate de quitar la cápsula protectora.

- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños
- NUNCA ponga las jeringas usadas en el contenedor de basura doméstica normal..

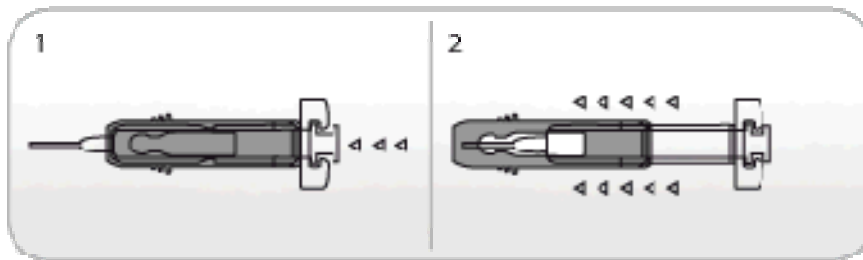
Recuerde

La mayoría de las personas pueden aprender a administrarse la inyección subcutánea por sí mismas, pero si le resulta muy difícil, no dude en pedir ayuda y consejo a su médico o enfermera.

Uso del Protector Ultraseguro Activo de agujas para Nivestim 12 MU/ 0,2 ml solución inyectable y para perfusión

Las jeringas precargadas tienen un Protector Ultraseguro de Agujas para protegerle de los pinchazos. Cuando maneje una jeringa pre-cargada, mantenga las manos detrás de la aguja.

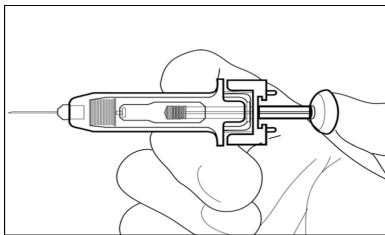
1. Realice la inyección empleando la técnica descrita anteriormente
2. Cuando haya completado la inyección, deslice la aguja dentro del protector de seguridad hasta que la aguja esté completamente cubierta (hará un “clic”).



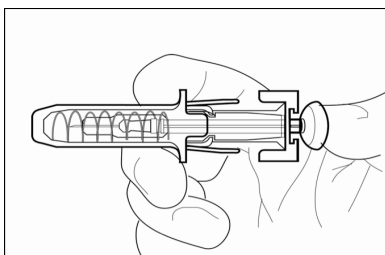
Uso del Protector Pasivo Ultraseguro de Agujas para Nivestim 30 MU/ 0,5 ml solución inyectable / perfusión y Nivestim 48 MU/ 0,5 ml solución inyectable / perfusión

Las jeringas precargadas tienen un protector ultraseguro de agujas para protegerle de los pinchazos. Cuando maneje una jeringa pre-cargada, mantenga las manos detrás de la aguja.

1. Realice la inyección empleando la técnica descrita anteriormente
2. Presione el émbolo mientras sujeta la jeringa con los dedos hasta que se haya administrado la dosis completa. El protector de jeringa pasivo NO se activará hasta que se haya administrado TODA la dosis



3. Saque la aguja de su piel, el émbolo se moverá y permitirá que la jeringa se mueva hacia arriba hasta que la aguja esté guardada y bloqueada en su sitio.



Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Nivestim no contiene conservantes: en vista del posible riesgo de contaminación microbiológica, las jeringas de Nivestim son para un solo uso.

La exposición accidental a temperaturas de congelación durante un máximo de 24 horas no afecta a la estabilidad de Nivestim. Las jeringas pre-cargadas congeladas pueden ser descongeladas y después refrigeradas para un uso futuro. Si la exposición ha sido superior a 24 horas o si las jeringas han sido congeladas más de una vez, entonces NO se debe usar Nivestim.

Nivestim no debe diluirse con soluciones de cloruro sódico. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos que no sean los que se mencionan a continuación. Filgrastim diluido puede ser adsorbido a materiales de plástico o vidrio, excepto si está diluido como se menciona seguidamente.

Nivestim se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa de 50 mg/ml (al 5%). No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 microgramos) por mililitro. La solución debe inspeccionarse visualmente antes del uso. Tan sólo se deben utilizar soluciones transparentes sin partículas. En los pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores a 1,5 MU/ml (15 microgramos) por mililitro, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) hasta una concentración final de 2 mg/ml.

Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MU (300 microgramos), deben agregarse 0,2 ml de una solución de albúmina sérica humana de 200 mg/ml (al 20%). Cuando se diluye en una solución para perfusión de glucosa de 50 mg/ml (5%), Nivestim es compatible con el vidrio y con diversos plásticos, incluidos el cloruro de polivinilo, la poliolefina (un copolímero de polipropileno y polietileno) y el polipropileno.

Tras la dilución: se ha demostrado que, durante el uso, la solución diluida para perfusión permanece físico-químicamente estable durante 24 horas a 2 - 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas a 2 - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.