

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GRANOCYTE 34 millones de UI/mL polvo y disolvente para solución inyectable/perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lenograstim* (rHuG-CSF) 33,6 millones de Unidades Internacionales (equivalentes a 263 microgramos) por mL tras la reconstitución.

***Producido por tecnología de DNA recombinante en células Ovario de Hamster chino(CHO).**

Excipientes que poseen una acción reconocida o efecto: fenilalanina

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable/perfusión.

- Polvo blanco
- Disolvente: solución transparente, incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Reducción de la duración de la neutropenia en pacientes (con neoplasia maligna no mielóide) sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea en pacientes con elevado riesgo de neutropenia grave prolongada.
- Reducción de la duración de la neutropenia grave y complicaciones asociadas en pacientes sometidos a un tratamiento quimioterápico citotóxico que se asocia con incidencia elevada de neutropenia febril.
- Movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBPCs).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento sólo debe aplicarse en colaboración con un oncólogo/hematólogo con experiencia.

GRANOCYTE puede administrarse por vía subcutánea o en perfusión intravenosa. Las manipulaciones especiales del medicamento o las instrucciones para su preparación se muestran en la sección 6.6.

CORREO ELECTRÓNICO

smhem@agemed.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 73
FAX: 91 822 51 61

- La dosis recomendada de GRANOCYTE es de 150 µg (19,2 MUI) por m² y por día, equivalente terapéuticamente a 5 µg (0,64 MUI) por kg de peso corporal y por día para:

- trasplante de médula ósea o células progenitoras de sangre periférica
- tratamiento quimioterápico establecido
- movilización de PBPC después de quimioterapia

GRANOCYTE 34 millones UI/mL puede usarse en pacientes con superficie corporal de hasta 1,8 m².

Para la movilización de PBPC con GRANOCYTE solo, la dosis recomendada es de 10 µg (1,28 MUI) por kg por día.

4.2.1 Adultos

- En el trasplante de médula ósea o células progenitoras periféricas

GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 150 µg (19,2 MUI) por m²/día, en perfusión intravenosa de 30 minutos diluida en solución salina isotónica o por vía subcutánea. La primera dosis no debe administrarse dentro de las 24 horas después de la perfusión de médula ósea. La administración debe proseguirse hasta que el nadir esperado haya pasado y hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a un nivel estable, compatible con la retirada del tratamiento. Si es necesario, se prolongará el tratamiento hasta un máximo de 28 días consecutivos.

Se puede prever que el día 14 después del trasplante de médula ósea, el 50 % de los pacientes habrán alcanzado la recuperación de los neutrófilos.

- En los tratamientos establecidos con quimioterapia citotóxica

GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 150 µg (19,2 MUI) por m²/día, por vía subcutánea. La primera dosis no debe administrarse dentro de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica (ver secciones 4.4 y 4.5). La administración diaria de GRANOCYTE debe proseguirse hasta que el nadir esperado haya pasado y hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a un nivel estable, compatible con la retirada del tratamiento. Si es necesario, se prolongará el tratamiento hasta un máximo de 28 días consecutivos.

Aunque se observe un aumento transitorio de neutrófilos en los 2 primeros días del tratamiento con GRANOCYTE, éste debe continuarse, ya que el nadir subsiguiente aparece habitualmente de forma más precoz y la recuperación es más rápida si el tratamiento continúa.

- En movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBPCs)

Después de la quimioterapia, GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 150 µg (19,2 MUI) por m² y por día, por vía subcutánea, comenzando dentro del intervalo de 1 a 5 días después de la finalización del tratamiento quimioterápico, de acuerdo al régimen quimioterápico administrado para la movilización.

Debe mantenerse el tratamiento con Granocyte hasta la última leucaféresis.

Después de la valoración de células CD34⁺ en sangre con un método validado o cuando el recuento de leucocitos posterior al nadir aumente debe realizarse una leucaféresis, en pacientes que no han recibido

una quimioterapia muy extensa, una leucaféresis suele ser suficiente para obtener un nivel mínimo aceptable ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células por kg)

En la movilización de PBPC con GRANOCYTE solo, GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 10 μ g (1,28 MUI) por kg y por día, por vía subcutánea durante 4 a 6 días. La leucaféresis debe realizarse entre los días 5 y 7.

En pacientes que no han recibido una quimioterapia muy extensa, una leucaféresis suele ser suficiente para obtener un nivel mínimo aceptable ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células por kg)

En donantes sanos, una dosis diaria de 10 μ g/kg administrada por vía subcutánea durante 5-6 días, permite una recogida de células CD34+ $\geq 3 \times 10^6$ /kg peso corporal con una única leucaféresis en el 83% de los individuos y con dos leucaféresis en el 97%.

4.2.2. Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos realizados con GRANOCYTE han incluido un número pequeño de pacientes de más de 70 años pero no se han llevado a cabo estudios concretos en este tipo de población y, por tanto no se pueden hacer recomendaciones específicas de dosificación en estos pacientes.

4.2.3. Niños

Se ha establecido la seguridad y eficacia de GRANOCYTE en niños de más de 2 años, en trasplante de médula ósea.

4.3 **Contraindicaciones**

GRANOCYTE no debe ser administrado a pacientes o individuos con hipersensibilidad conocida a lenograstim o a algunos de los excipientes.

GRANOCYTE no debe ser utilizado con el fin de aumentar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de las dosis y esquemas posológicos establecidos, ya que el producto puede reducir la mielotoxicidad pero no la toxicidad global de los medicamentos citotóxicos.

No debe ser administrado simultáneamente con quimioterapia citotóxica.

No debe administrarse a pacientes:

- con afección maligna mieloide distinta a leucemia mieloide aguda *de novo*
- con leucemia mieloide aguda *de novo* y una edad por debajo de 55 años y/o
- con leucemia mieloide aguda *de novo* con buena citogenética, es decir t(8;21),t(15;17) e inv(16)

4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Crecimiento celular maligno

Los factores de estimulación de las colonias de granulocitos pueden activar el crecimiento de las células mieloides in vitro y se ha podido observar efectos semejantes en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de GRANOCYTE en pacientes con mielodisplasia o leucemia mieloide aguda secundaria o leucemia mielógena crónica no ha sido determinada. En consecuencia, no debe ser utilizado en estas indicaciones. Debe tenerse especial cuidado en diferenciar el diagnóstico de transformación blástica durante una leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

Los ensayos clínicos no han establecido si GRANOCYTE influye sobre la progresión de los síndromes mielodisplásicos hacia una leucemia mieloide aguda. Se requiere prudencia en caso de utilización de en cualquier estado mieloide pre-maligno. Puesto que algunos tumores sin característica específica pueden expresar excepcionalmente un receptor G-CSF, se impone precaución si se observa un crecimiento tumoral inesperado y observado durante el tratamiento con el rHuG-CSF.

Leucocitosis

No se ha observado cifra de leucocitos superior a $50 \times 10^9 /l$ en ninguno de los 174 pacientes de ensayos clínicos tratados con $5 \mu\text{g/kg/día}$ ($0,64 \text{ MUI/kg/día}$), después de un trasplante de médula ósea. Menos de un 5 % de los pacientes que habían recibido un tratamiento con quimioterapia y tratados posteriormente con GRANOCYTE a la dosis de $5 \mu\text{g/kg/día}$ ($0,64 \text{ MUI/kg/día}$), presentaron una cifra de glóbulos blancos superior o igual a $70 \times 10^9/l$. No se observó ningún acontecimiento adverso atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dados los riesgos potenciales ligados a una leucocitosis grave, debe realizarse un recuento de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento con GRANOCYTE.

Si el número de leucocitos es superior a $50 \times 10^9/l$, después del nadir esperado, el tratamiento con GRANOCYTE debe ser suspendido inmediatamente.

Durante la movilización de PBPC, debe suspenderse la administración de GRANOCYTE si la cifra de leucocitos es $>70 \times 10^9 /l$.

Reacción adversa pulmonar

Después de la administración de G-CSFs se han notificado efectos adversos pulmonares raros ($> 0,01\%$ y $< 0,1\%$), en concreto neumonía intersticial.

Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía podrían presentar un mayor riesgo.

La aparición de síntomas o signos de afectación pulmonar, como tos, fiebre y disnea, asociados a signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de las funciones pulmonares, pueden ser signos previos a un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

La administración de GRANOCYTE se debe suspender y aplicar el tratamiento adecuado.

En trasplante de médula ósea o células progenitoras periféricas

Debe prestarse una atención especial a la recuperación de plaquetas ya que en estudio controlado doble ciego con placebo el recuento medio de plaquetas fue menor en los pacientes tratados con GRANOCYTE comparado con los tratados con placebo.

El efecto de GRANOCYTE sobre la incidencia y gravedad de la enfermedad aguda y crónica del injerto contra el huésped no ha sido determinado con precisión.

En Quimioterapia citotóxica establecida

El uso de GRANOCYTE no se recomienda desde 24 horas antes, y hasta 24 horas después de que finalice la quimioterapia (ver sección 4.5).

No se ha establecido la seguridad del uso de GRANOCYTE asociado a agentes antineoplásicos caracterizados por una mielotoxicidad predominante o acumulativa frente a la línea de las plaquetas (nitrosourea, mitomicina).

La administración de GRANOCYTE podría provocar el aumento de toxicidad de estos agentes, particularmente sobre las plaquetas.

Riesgos asociados a la intensificación de las dosis de quimioterapia

La seguridad y la eficacia de GRANOCYTE no se han establecido en los casos de quimioterapia intensificada. No debe ser utilizado para disminuir, más allá de los límites establecidos, los intervalos entre los ciclos de quimioterapia y/o para aumentar las dosis. En un estudio de fase II de intensificación de la quimioterapia con GRANOCYTE los factores limitantes fueron efectos tóxicos no mieloides.

Precauciones especiales en movilización de células progenitoras de sangre periférica

Elección del método de movilización

Los ensayos clínicos realizados en la misma población de pacientes ha mostrado que en movilización de PBPCs, la valoración (realizada en el mismo laboratorio) es mayor cuando se utiliza GRANOCYTE después de quimioterapia que cuando se utiliza solo. No obstante, la elección entre los dos métodos de movilización debe ser considerada en relación a los objetivos globales del tratamiento en un paciente individual.

Tratamiento previo con radioterapia y/o con agentes citotóxicos

Los pacientes que han recibido previamente un tratamiento extenso mielosupresor y/o radioterapia, pueden no mostrar suficiente movilización de PBPCs para alcanzar un nivel mínimo aceptable ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células por kg) y por tanto adecuada recuperación hematológica.

Desde el principio debe ser establecido un programa de trasplante de PBPCs en el tratamiento del paciente, y debe prestarse especial atención al número de PBPC movilizadas antes de la administración de quimioterapia a altas dosis. Si los niveles obtenidos son bajos, el programa de trasplante de PBPCs debe ser sustituido por otras formas de tratamiento.

Valoración de niveles de células progenitoras

Debe prestarse atención especial al método de cuantificación de niveles de células progenitoras, debido a que los resultados de análisis de flujo citométrico de células CD34⁺ varían de unos laboratorios a otros.

El nivel mínimo de células CD34⁺ no está bien definido. La recomendación de un nivel mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células por kg está basada en experiencias publicadas para alcanzar una adecuada recuperación hematológica. Niveles mayores de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células por kg, se asocian con una recuperación más rápida, incluyendo plaquetas, mientras que niveles menores producen una recuperación más lenta.

En donantes sanos

La movilización de PBPCs, que es un proceso sin beneficio directo para las personas sanas, debe ser considerado únicamente a través de un marco regulatorio claro, de acuerdo con las normativas locales para la donación de médula ósea, cuando sean aplicables.

La eficacia y seguridad de GRANOCYTE no ha sido evaluada en donantes mayores de 60 años, por tanto el procedimiento no es recomendable. Los donantes menores no deben ser considerados, debido a ciertas normativas locales y a la falta de estudios.

El procedimiento de movilización de PBPCs debe ser considerado para donantes que se ajustan a los criterios habituales de elección tanto clínicos como analíticos que existen para la donación de médula ósea, especialmente los valores hematológicos normales.

Se observó una marcada leucocitosis ($RGB \geq 50 \times 10^9/l$) en el 24% de los individuos estudiados.

Se ha detectado trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) relacionada con aféresis en el 42% de los individuos estudiados y los valores $< 50 \times 10^9/l$ fueron registrados de forma ocasional después de las leucaféresis sin efectos adversos clínicos relacionados; todos se recuperaron. En consecuencia, la leucaféresis no debe realizarse en donantes en tratamiento con anticoagulantes o con hemostasis defectuosa conocida. Si se necesita más de una leucaféresis, debe prestarse especial atención sobre los donantes con plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ previo a la aféresis; en general, la aféresis no debe llevarse a cabo si las plaquetas son $< 75 \times 10^9/l$.

Debe evitarse la inserción de un catéter venoso central siempre que sea posible, teniendo en consideración los accesos venosos en la selección de donantes.

Se ha observado modificaciones citogenéticas transitorias en donantes normales después de la utilización de G-CSF. Se desconoce el grado de significación de estos cambios.

Se está realizando el seguimiento de seguridad a largo plazo de donantes.

No obstante, no se puede excluir un riesgo de promoción de un clon mielóide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve a cabo un registro y seguimiento sistemático de donantes de células progenitoras durante al menos 10 años para asegurar la monitorización de la seguridad a largo plazo.

En receptores de células primarias alogénicas movilizadas con GRANOCYTE

El injerto de células primarias alogénicas puede estar asociado a un aumento del riesgo de Enfermedad del Injerto contra el Huésped (GVH) y los datos a largo plazo del funcionamiento de los injertos son escasos.

Otras precauciones especiales

La seguridad y la eficacia de GRANOCYTE no se han establecido en los pacientes que presentan una alteración grave de las funciones hepática o renal.

En los pacientes que presentan una disminución sustancial de las células progenitoras mieloides (por ejemplo, debido a un tratamiento radioterápico o quimioterápico intensivo anterior), la respuesta neutrófila está a veces disminuida, y la seguridad de GRANOCYTE no está establecida.

Se ha notificado casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos muy raros de rotura esplénica tanto en donantes sanos como en pacientes, tras la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSFs). Por tanto, debe realizarse un seguimiento estrecho del tamaño del bazo (por ejemplo exploración clínica, ecografía). Debe considerarse un diagnóstico de rotura esplénica cuando haya dolor en la parte superior del abdomen o en el hombro.

GRANOCYTE contiene fenilalanina, que podría ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dada la sensibilidad a la quimioterapia de las células mieloides en división rápida, no se recomienda la utilización de GRANOCYTE en el período que va desde 24 horas antes hasta 24 horas después de terminar la quimioterapia (ver sección 4.4).

Las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyético y con las citoquinas, todavía no han sido estudiadas en ensayos clínicos.

4.6. Embarazo y lactancia

- Embarazo

No hay datos adecuados para el uso de lenograstim en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos.

GRANOCYTE no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

- Lactancia

Se desconoce si lenograstim se excreta a través de la leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de lenograstim a través de la leche. Durante el tratamiento con GRANOCYTE debe interrumpirse la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

En caso de trasplante de médula o células progenitoras periféricas

En los ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, el recuento plaquetario medio en los pacientes tratados con GRANOCYTE resultó inferior al del grupo tratado con placebo. Sin embargo, esto no dio lugar a un aumento de la frecuencia de acontecimientos adversos de tipo hemorrágico, y la mediana del número de días que transcurrieron entre el trasplante y la última administración de plaquetas resultó similar en los dos grupos (ver sección 4.4).

En caso de trasplante de médula o células progenitoras periféricas y en caso de neutropenia inducida por quimioterapia

En los ensayos clínicos, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia (15%) han sido los mismos para los pacientes tratados con GRANOCYTE que para placebo. Estos efectos adversos fueron los que generalmente se encontraron con regímenes de acondicionamiento y los que se observaron en los

pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. Los efectos indeseables más frecuentemente notificados han sido: trastornos infecciosos/inflamatorios de la cavidad bucal, sepsis e infección, fiebre, diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas, erupción cutánea, alopecia y cefalea.

Frecuencia de reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y de los datos de vigilancia post-comercialización. Muy frecuentes ($\geq 10\%$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano-sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Exploraciones complementarias	LDH elevada				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucocitosis Trombocitopenia	Agrandamiento del tamaño del bazo			Rotura esplénica (5)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Astenia				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Edema pulmonar Neumonía intersticial (3) Infiltrados pulmonares Fibrosis pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Vasculitis cutánea Síndrome de Sweet (4) Eritema nodoso Pioderma gangrenosa Síndrome de Lyell
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo Dolor de espalda	Dolor (1)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Reacción en el lugar de inyección		
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción alérgica Shock anafiláctico
Trastornos hepatobiliares	ASAT/ALAT elevadas (2) Fosfatasa alcalina elevada				

1/ El riesgo de aparición de dolor aumenta en pacientes con valores de Leucocitos altos, especialmente cuando son iguales o superiores a $50 \times 10^9/L$.

2/ Se observó un aumento transitorio de ASAT y/o ALAT. En la mayor parte de los casos, las anomalías en la función hepática mejoraron después de interrumpir el tratamiento con lenograstim.

3/ En algunos de los casos respiratorios notificados se ha desencadenado un fallo respiratorio o síndrome agudo de distrés respiratorio (SDAR), el cual podría llegar a ser mortal.

4/ Se ha descrito casos de Síndrome de Sweet, eritema nodoso y pioderma gangrenosa principalmente en pacientes con afecciones hematológicas malignas, que se sabe están asociadas a dermatosis neutrofilicas, aunque también en neutropenia asociada no maligna.

5/ Se ha notificado roturas esplénicas tanto en donantes sanos como en pacientes que recibieron G-CSFs (ver sección 4.4).

4.9. Sobredosis

No se ha establecido los efectos de una sobredosis de GRANOCYTE (ver sección 5.3). La supresión del tratamiento con GRANOCYTE provoca habitualmente una disminución de los neutrófilos circulantes de un 50 %, en los 1 ó 2 días siguientes, con una vuelta a los valores normales entre los días 1 y 7. En un paciente de cada tres tratados con GRANOCYTE a la dosis más alta de $40 \mu\text{g/kg/día}$ ($5,12 \text{ MUI/kg/día}$) se ha observado un recuento leucocitario en torno a $50 \times 10^9/l$, hacia el 5º día del tratamiento. En el hombre, con dosis de hasta $40 \mu\text{g/kg/día}$ no se han producido efectos adversos tóxicos, excepto dolor músculo-esquelético.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citoquinas, código ATC: L03AA10.

Lenograstim (rHuG-CSF) pertenece al grupo de citoquinas de las proteínas biológicamente activas que regulan la diferenciación y la proliferación celular.

rHuG-CSF es un factor que estimula células precursoras de los neutrófilos, como lo demuestra el recuento de CFU-S y CFU-GM, que aumenta en la sangre periférica.

GRANOCYTE induce dentro de las 24 primeras horas tras su administración un aumento pronunciado del número de neutrófilos en la sangre periférica.

Los aumentos del número de neutrófilos son dosis-dependientes, entre límites de 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. A la dosis recomendada administraciones repetidas inducen un aumento de la respuesta neutrófila. Los neutrófilos producidos en respuesta al GRANOCYTE presentan funciones quimiotácticas y fagocitarias normales.

Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyético, los G-CSF's han mostrado propiedades de estimulación de células endoteliales humanas in vitro.

El uso de GRANOCYTE en pacientes que han sido sometidos a trasplante de médula ósea o que son tratados con quimioterapia citotóxica, conduce a reducciones significativas en la duración de la neutropenia y complicaciones relacionadas.

El uso de GRANOCYTE, bien solo o después de quimioterapia moviliza PBPCs. Estas PBPCs pueden ser obtenidas y perfundidas después de quimioterapia citotóxica a altas dosis, bien en lugar, o como tratamiento añadido de trasplante de médula ósea.

La perfusión repetida de PBPCs, siguiendo la movilización con GRANOCYTE, conlleva la recuperación hematopoyética y reduce el tiempo del trasplante, obteniéndose un marcado descenso de los días de recuperación de plaquetas, cuando se compara con trasplante autólogo de médula ósea.

El análisis de datos obtenidos de 3 estudios doble ciego con placebo, controlados llevados a cabo en 861 pacientes ($n=411$ mayores o iguales a 55 años) demostró una relación beneficio/riesgo favorable para el lenograstim administrado en pacientes de más de 55 años de edad tratados con la quimioterapia convencional para leucemia mieloide de novo, con la excepción de leucemia mieloide aguda con buena citogenética, es decir t (8,21), t (15;17) e inv (16).

El beneficio del subgrupo de pacientes de más de 55 años de edad en términos de la aceleración de recuperación de neutrófilos inducida por lenograstim, se incrementa en un porcentaje de pacientes sin episodios infecciosos, reducción en la duración de la infección, reducción en la duración de la hospitalización, reducción de la duración de la antibioterapia IV. En cualquier caso, estos resultados beneficiosos no están asociados con el descenso severo de la incidencia de infecciones que amenazan la vida ni con la reducción de la mortalidad relacionada con infecciones.

Los datos de un estudio doble ciego controlado con placebo llevado a cabo en 446 pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo* demostraron que en un subgrupo de 99 pacientes con citogenética buena, la supervivencia sin acontecimientos fue significativamente menor en el grupo de lenograstim que en el grupo tratado con placebo y hubo tendencia hacia una supervivencia global menor en el grupo de lenograstim comparado con los datos del subgrupo sin buena citogenética.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de GRANOCYTE es dependiente de la dosis y del tiempo.

En el curso de las administraciones repetidas (por vías IV y SC), las concentraciones séricas máximas (al final de la perfusión IV o después de la inyección SC) son proporcionales a la dosis inyectada. Las administraciones repetidas de GRANOCYTE, por ambas vías de administración, no han mostrado signos de acumulación del producto.

A la dosis recomendada, la biodisponibilidad absoluta de GRANOCYTE es del 30 %. El volumen aparente de distribución (Vd) es aproximadamente 1 L/kg de peso corporal y el tiempo de permanencia medio está en torno a las 7 horas, tras la administración subcutánea.

En el estado de equilibrio estacionario (tras administraciones repetidas) la semivida aparente de eliminación sérica de GRANOCYTE se sitúa en torno a las 3-4 horas, tras la inyección subcutánea, y más corta (entre 1 y 1,5 h), tras la perfusión IV.

El aclaramiento plasmático del rHuG-CSF aumenta en tres veces (de 50 a 150 mL/min) tras administraciones repetidas por vía subcutánea. Menos del 1 % de lenograstim se excreta en orina como producto no modificado y se considera que es metabolizado a péptidos. Tras inyecciones múltiples por vía subcutánea, las concentraciones séricas máximas de lenograstim observadas se sitúan en torno a 100 pg/mL/kg, a la dosis recomendada. Existe una correlación positiva entre la dosis y la concentración sérica de GRANOCYTE y entre la respuesta neutrófila y la cantidad total de lenograstim hallada en el suero.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En animales, los estudios de Toxicidad aguda (hasta 1000 µg/kg/día en ratones) y en los estudios de toxicidad subaguda (hasta 100 µg/kg/día en monos) demostraron que los efectos de la sobredosis se restringieron a un efecto farmacológico reversible y exagerado.

No hay evidencia de que GRANOCYTE sea teratógeno en los estudios en ratas y conejos. Se ha observado un incremento en la incidencia de pérdida de embriones en conejos, pero no se han visto malformaciones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo

Arginina

Fenilalanina

Metionina

Manitol (E421)

Polisorbato 20

Ácido clorhídrico diluido (para el ajuste del pH)

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Período de validez

2 años.

Tras la reconstitución o dilución, se recomienda su uso inmediato. Sin embargo, durante su uso se ha demostrado la estabilidad del medicamento reconstituido/diluido durante 24 horas a 2 °C - 8 °C (en nevera).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a +30°C.

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido/diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial con 263 microgramos de polvo (vidrio tipo I) con un tapón de caucho (caucho butílico tipo I) + 1 mL de disolvente en ampolla (vidrio tipo I); envase conteniendo 1 ó 5 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento/solución no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones para la preparación

Los viales de GRANOCYTE son solamente para uso en dosis única.

GRANOCYTE debe reconstituirse antes de la administración subcutánea o intravenosa.

Preparación de la solución reconstituida de GRANOCYTE

Utilizando una jeringa graduada con la aguja ajustada, extraer en condiciones asépticas el contenido completo de una ampolla de disolvente para GRANOCYTE. Inyectar el contenido completo de la jeringa en el correspondiente vial de GRANOCYTE.

Agitar suavemente hasta obtener la disolución completa. No debe agitarse vigorosamente.

La solución reconstituida para uso parenteral debe ser transparente y debe estar libre de partículas.

La solución reconstituida debe utilizarse preferiblemente de forma inmediata después de la preparación. Para las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido/diluido, ver sección 6.3.

Preparación para la administración subcutánea

Preparar una solución reconstituida de GRANOCYTE tal y como se describe en el apartado anterior.

Manteniendo la aguja y la jeringa sujetas al vial, extraer del vial el volumen requerido de la solución reconstituida. Sustituir la aguja utilizada para la reconstitución y ajustar una aguja apropiada para la inyección subcutánea.

Administrar inmediatamente por inyección subcutánea (ver sección 4.2 para los requisitos de administración).

Preparación de la solución de perfusión para la administración intravenosa

Cuando GRANOCYTE se utilice para uso intravenoso tiene que ser diluido después de la reconstitución.

Preparar una solución reconstituida de GRANOCYTE tal y como se describe más arriba.

Mantener la aguja y la jeringa sujetas al vial, extraer del vial el volumen requerido de la solución reconstituida.

Diluir la solución reconstituida de GRANOCYTE a la concentración requerida inyectado el volumen necesario en una solución de cloruro de sodio al 0,9 % o en una solución de dextrosa al 5 %.

Administrar vía IV (ver sección 4.2 para los requisitos de administración).

GRANOCYTE es compatible con los dispositivos habitualmente usados para la administración de inyecciones cuando se diluye bien en una solución salina al 0,9% (bolsas de PVC y botellas de vidrio), bien en una solución de dextrosa al 5% (botellas de vidrio).

No se recomienda la dilución de GRANOCYTE 34 millones UI/mL a una concentración final menor de 0,32 millones UI/mL (2,5 µg/mL). Un vial de GRANOCYTE 34 millones UI/mL reconstituido no debe diluirse en más de 100 mL.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ITALFARMACO, S.A.
C/ San Rafael, 3
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.211

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

Fecha de la primera autorización: 20/03/1994
Fecha de la última revalidación: 20/12/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2009

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GRANOCYTE 34 millones de UI/mL polvo y disolvente para solución inyectable/perfusión en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lenograstim* (rHuG-CSF) 33,6 millones de Unidades Internacionales (equivalentes a 263 microgramos) por mL tras la reconstitución.

***Producido por tecnología de DNA recombinante en células Ovario de Hamster chino(CHO).**

Excipientes que poseen una acción reconocida o efecto: fenilalanina

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable/perfusión en jeringa precargada.

- Polvo blanco
- Disolvente: solución transparente, incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Reducción de la duración de la neutropenia en pacientes (con neoplasia maligna no mielóide) sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea en pacientes con elevado riesgo de neutropenia grave prolongada.
- Reducción de la duración de la neutropenia grave y complicaciones asociadas en pacientes sometidos a un tratamiento quimioterápico citotóxico que se asocia con incidencia elevada de neutropenia febril.
- Movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBPCs).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento sólo debe aplicarse en colaboración con un oncólogo/hematólogo con experiencia.

GRANOCYTE puede administrarse por vía subcutánea o en perfusión intravenosa. Las manipulaciones especiales del medicamento o las instrucciones para su preparación se muestran en la sección 6.6.

- La dosis recomendada de GRANOCYTE es de 150 µg (19,2 MUI) por m² y por día, equivalente terapéuticamente a 5 µg (0,64 MUI) por kg de peso corporal y por día para:

- trasplante de médula ósea o células progenitoras de sangre periférica
- tratamiento quimioterápico establecido
- movilización de PBPC después de quimioterapia

GRANOCYTE 34 millones UI/mL puede usarse en pacientes con superficie corporal de hasta 1,8 m².

Para la movilización de PBPC con GRANOCYTE solo, la dosis recomendada es de 10 µg (1,28 MUI) por kg por día.

4.2.1 Adultos

- En el trasplante de médula ósea o células progenitoras periféricas

GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 150 µg (19,2 MUI) por m²/día, en perfusión intravenosa de 30 minutos diluida en solución salina isotónica o por vía subcutánea. La primera dosis no debe administrarse dentro de las 24 horas después de la perfusión de médula ósea. La administración debe proseguirse hasta que el nadir esperado haya pasado y hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a un nivel estable, compatible con la retirada del tratamiento. Si es necesario, se prolongará el tratamiento hasta un máximo de 28 días consecutivos.

Se puede prever que el día 14 después del trasplante de médula ósea, el 50 % de los pacientes habrán alcanzado la recuperación de los neutrófilos.

- En los tratamientos establecidos con quimioterapia citotóxica

GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 150 µg (19,2 MUI) por m²/día, por vía subcutánea. La primera dosis no debe administrarse dentro de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica (ver secciones 4.4 y 4.5). La administración diaria de GRANOCYTE debe proseguirse hasta que el nadir esperado haya pasado y hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a un nivel estable, compatible con la retirada del tratamiento. Si es necesario, se prolongará el tratamiento hasta un máximo de 28 días consecutivos.

Aunque se observe un aumento transitorio de neutrófilos en los 2 primeros días del tratamiento con GRANOCYTE, éste debe continuarse, ya que el nadir subsiguiente aparece habitualmente de forma más precoz y la recuperación es más rápida si el tratamiento continúa.

- En movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBPCs)

Después de la quimioterapia, GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 150 µg (19,2 MUI) por m² y por día, por vía subcutánea, comenzando dentro del intervalo de 1 a 5 días después de la finalización del tratamiento quimioterápico, de acuerdo al régimen quimioterápico administrado para la movilización.

Debe mantenerse el tratamiento con Granocyte hasta la última leucaféresis.

Después de la valoración de células CD34⁺ en sangre con un método validado o cuando el recuento de leucocitos posterior al nadir aumente debe realizarse una leucaféresis, en pacientes que no han recibido una quimioterapia muy extensa, una leucaféresis suele ser suficiente para obtener un nivel mínimo aceptable ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células por kg)

En la movilización de PBPC con GRANOCYTE solo, GRANOCYTE debe ser administrado diariamente a la dosis recomendada de 10 μg (1,28 MUI) por kg y por día, por vía subcutánea durante 4 a 6 días. La leucaféresis debe realizarse entre los días 5 y 7.

En pacientes que no han recibido una quimioterapia muy extensa, una leucaféresis suele ser suficiente para obtener un nivel mínimo aceptable ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células por kg)

En donantes sanos, una dosis diaria de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrada por vía subcutánea durante 5-6 días, permite una recogida de células CD34⁺ $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ peso corporal con una única leucaféresis en el 83% de los individuos y con dos leucaféresis en el 97%.

4.2.2. Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos realizados con GRANOCYTE han incluido un número pequeño de pacientes de más de 70 años pero no se han llevado a cabo estudios concretos en este tipo de población y, por tanto no se pueden hacer recomendaciones específicas de dosificación en estos pacientes.

4.2.3. Niños

Se ha establecido la seguridad y eficacia de GRANOCYTE en niños de más de 2 años, en trasplante de médula ósea.

4.3 **Contraindicaciones**

GRANOCYTE no debe ser administrado a pacientes o individuos con hipersensibilidad conocida a lenograstim o a algunos de los excipientes.

GRANOCYTE no debe ser utilizado con el fin de aumentar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de las dosis y esquemas posológicos establecidos, ya que el producto puede reducir la mielotoxicidad pero no la toxicidad global de los medicamentos citotóxicos.

No debe ser administrado simultáneamente con quimioterapia citotóxica.

No debe administrarse a pacientes:

- con afección maligna mieloide distinta a leucemia mieloide aguda *de novo*
- con leucemia mieloide aguda *de novo* y una edad por debajo de 55 años y/o
- con leucemia mieloide aguda *de novo* con buena citogenética, es decir t (8;21),t(15;17) e inv (16)

4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Crecimiento celular maligno

Los factores de estimulación de las colonias de granulocitos pueden activar el crecimiento de las células mieloides in vitro y se ha podido observar efectos semejantes en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de GRANOCYTE en pacientes con mielodisplasia o leucemia mieloide aguda secundaria o leucemia mielógena crónica no ha sido determinada. En consecuencia, no debe ser utilizado en estas indicaciones. Debe tenerse especial cuidado en diferenciar el diagnóstico de transformación blástica durante una leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

Los ensayos clínicos no han establecido si GRANOCYTE influye sobre la progresión de los síndromes mielodisplásicos hacia una leucemia mieloide aguda. Se requiere prudencia en caso de utilización de en cualquier estado mieloide pre-maligno. Puesto que algunos tumores sin característica específica pueden expresar excepcionalmente un receptor G-CSF, se impone precaución si se observa un crecimiento tumoral inesperado y observado durante el tratamiento con el rHuG-CSF.

Leucocitosis

No se ha observado cifra de leucocitos superior a $50 \times 10^9 /l$ en ninguno de los 174 pacientes de ensayos clínicos tratados con $5 \mu\text{g/kg/día}$ ($0,64 \text{ MUI/kg/día}$), después de un trasplante de médula ósea. Menos de un 5 % de los pacientes que habían recibido un tratamiento con quimioterapia y tratados posteriormente con GRANOCYTE a la dosis de $5 \mu\text{g/kg/día}$ ($0,64 \text{ MUI/kg/día}$), presentaron una cifra de glóbulos blancos superior o igual a $70 \times 10^9/l$. No se observó ningún acontecimiento adverso atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dados los riesgos potenciales ligados a una leucocitosis grave, debe realizarse un recuento de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento con GRANOCYTE.

Si el número de leucocitos es superior a $50 \times 10^9/l$, después del nadir esperado, el tratamiento con GRANOCYTE debe ser suspendido inmediatamente.

Durante la movilización de PBPC, debe suspenderse la administración de GRANOCYTE si la cifra de leucocitos es $>70 \times 10^9 /l$.

Reacción adversa pulmonar

Después de la administración de G-CSFs se han notificado efectos adversos pulmonares raros ($> 0,01\%$ y $< 0,1\%$), en concreto neumonía intersticial.

Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía podrían presentar un mayor riesgo.

La aparición de síntomas o signos de afectación pulmonar, como tos, fiebre y disnea, asociados a signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de las funciones pulmonares, pueden ser signos previos a un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

La administración de GRANOCYTE se debe suspender y aplicar el tratamiento adecuado.

En trasplante de médula ósea o células progenitoras periféricas

Debe prestarse una atención especial a la recuperación de plaquetas ya que en estudio controlado doble ciego con placebo el recuento medio de plaquetas fue menor en los pacientes tratados con GRANOCYTE comparado con los tratados con placebo.

El efecto de GRANOCYTE sobre la incidencia y gravedad de la enfermedad aguda y crónica del injerto contra el huésped no ha sido determinado con precisión.

En Quimioterapia citotóxica establecida

El uso de GRANOCYTE no se recomienda desde 24 horas antes, y hasta 24 horas después de que finalice la quimioterapia (ver sección 4.5).

No se ha establecido la seguridad del uso de GRANOCYTE asociado a agentes antineoplásicos caracterizados por una mielotoxicidad predominante o acumulativa frente a la línea de las plaquetas (nitrosourea, mitomicina).

La administración de GRANOCYTE podría provocar el aumento de toxicidad de estos agentes, particularmente sobre las plaquetas.

Riesgos asociados a la intensificación de las dosis de quimioterapia

La seguridad y la eficacia de GRANOCYTE no se han establecido en los casos de quimioterapia intensificada. No debe ser utilizado para disminuir, más allá de los límites establecidos, los intervalos entre los ciclos de quimioterapia y/o para aumentar las dosis. En un estudio de fase II de intensificación de la quimioterapia con GRANOCYTE los factores limitantes fueron efectos tóxicos no mieloides.

Precauciones especiales en movilización de células progenitoras de sangre periférica

Elección del método de movilización

Los ensayos clínicos realizados en la misma población de pacientes ha mostrado que en movilización de PBPCs, la valoración (realizada en el mismo laboratorio) es mayor cuando se utiliza GRANOCYTE después de quimioterapia que cuando se utiliza solo. No obstante, la elección entre los dos métodos de movilización debe ser considerada en relación a los objetivos globales del tratamiento en un paciente individual.

Tratamiento previo con radioterapia y/o con agentes citotóxicos

Los pacientes que han recibido previamente un tratamiento extenso mielosupresor y/o radioterapia, pueden no mostrar suficiente movilización de PBPCs para alcanzar un nivel mínimo aceptable ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células por kg) y por tanto adecuada recuperación hematológica.

Desde el principio debe ser establecido un programa de trasplante de PBPCs en el tratamiento del paciente, y debe prestarse especial atención al número de PBPC movilizadas antes de la administración de quimioterapia a altas dosis. Si los niveles obtenidos son bajos, el programa de trasplante de PBPCs debe ser sustituido por otras formas de tratamiento.

Valoración de niveles de células progenitoras

Debe prestarse atención especial al método de cuantificación de niveles de células progenitoras, debido a que los resultados de análisis de flujo citométrico de células CD34⁺ varían de unos laboratorios a otros.

El nivel mínimo de células CD34⁺ no está bien definido. La recomendación de un nivel mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células por kg está basada en experiencias publicadas para alcanzar una adecuada recuperación

hematológica. Niveles mayores de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células por kg, se asocian con una recuperación más rápida, incluyendo plaquetas, mientras que niveles menores producen una recuperación más lenta.

En donantes sanos

La movilización de PBPCs, que es un proceso sin beneficio directo para las personas sanas, debe ser considerado únicamente a través de un marco regulatorio claro, de acuerdo con las normativas locales para la donación de médula ósea, cuando sean aplicables.

La eficacia y seguridad de GRANOCYTE no ha sido evaluada en donantes mayores de 60 años, por tanto el procedimiento no es recomendable. Los donantes menores no deben ser considerados, debido a ciertas normativas locales y a la falta de estudios.

El procedimiento de movilización de PBPCs debe ser considerado para donantes que se ajustan a los criterios habituales de elección tanto clínicos como analíticos que existen para la donación de médula ósea, especialmente los valores hematológicos normales.

Se observó una marcada leucocitosis ($RGB \geq 50 \times 10^9/l$) en el 24% de los individuos estudiados.

Se ha detectado trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) relacionada con aféresis en el 42% de los individuos estudiados y los valores $< 50 \times 10^9/l$ fueron registrados de forma ocasional después de las leucaféresis sin efectos adversos clínicos relacionados; todos se recuperaron. En consecuencia, la leucaféresis no debe realizarse en donantes en tratamiento con anticoagulantes o con hemostasis defectuosa conocida. Si se necesita más de una leucaféresis, debe prestarse especial atención sobre los donantes con plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ previo a la aféresis; en general, la aféresis no debe llevarse a cabo si las plaquetas son $< 75 \times 10^9/l$.

Debe evitarse la inserción de un catéter venoso central siempre que sea posible, teniendo en consideración los accesos venosos en la selección de donantes.

Se ha observado modificaciones citogenéticas transitorias en donantes normales después de la utilización de G-CSF. Se desconoce el grado de significación de estos cambios.

Se está realizando el seguimiento de seguridad a largo plazo de donantes.

No obstante, no se puede excluir un riesgo de promoción de un clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve a cabo un registro y seguimiento sistemático de donantes de células progenitoras durante al menos 10 años para asegurar la monitorización de la seguridad a largo plazo.

En receptores de células primarias alogénicas movilizadas con GRANOCYTE

El injerto de células primarias alogénicas puede estar asociado a un aumento del riesgo de Enfermedad del Injerto contra el Huésped (GVH) y los datos a largo plazo del funcionamiento de los injertos son escasos.

Otras precauciones especiales

La seguridad y la eficacia de GRANOCYTE no se han establecido en los pacientes que presentan una alteración grave de las funciones hepática o renal.

En los pacientes que presentan una disminución sustancial de las células progenitoras mieloides (por ejemplo, debido a un tratamiento radioterápico o quimioterápico intensivo anterior), la respuesta neutrófila está a veces disminuida, y la seguridad de GRANOCYTE no está establecida.

Se ha notificado casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos muy raros de rotura esplénica tanto en donantes sanos como en pacientes, tras la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSFs). Por tanto, debe realizarse un seguimiento estrecho del tamaño del bazo (por ejemplo exploración clínica, ecografía). Debe considerarse un diagnóstico de rotura esplénica cuando haya dolor en la parte superior del abdomen o en el hombro.

GRANOCYTE contiene fenilalanina, que podría ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dada la sensibilidad a la quimioterapia de las células mieloides en división rápida, no se recomienda la utilización de GRANOCYTE en el período que va desde 24 horas antes hasta 24 horas después de terminar la quimioterapia (ver sección 4.4).

Las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyético y con las citoquinas, todavía no han sido estudiadas en ensayos clínicos.

4.6. Embarazo y lactancia

- Embarazo

No hay datos adecuados para el uso de lenograstim en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos.

GRANOCYTE no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

- Lactancia

Se desconoce si lenograstim se excreta a través de la leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de lenograstim a través de la leche. Durante el tratamiento con GRANOCYTE debe interrumpirse la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

En caso de trasplante de médula o células progenitoras periféricas

En los ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, el recuento plaquetario medio en los pacientes tratados con GRANOCYTE resultó inferior al del grupo tratado con placebo. Sin embargo, esto no dio lugar a un aumento de la frecuencia de acontecimientos adversos de tipo hemorrágico, y la mediana del número de días que transcurrieron entre el trasplante y la última administración de plaquetas resultó similar en los dos grupos (ver sección 4.4).

En caso de trasplante de médula o células progenitoras periféricas y en caso de neutropenia inducida por quimioterapia

En los ensayos clínicos, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia (15%) han sido los mismos para los pacientes tratados con GRANOCYTE que para placebo. Estos efectos adversos fueron los que generalmente se encontraron con regímenes de acondicionamiento y los que se observaron en los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. Los efectos indeseables más frecuentemente notificados han sido: trastornos infecciosos/inflamatorios de la cavidad bucal, sepsis e infección, fiebre, diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas, erupción cutánea, alopecia y cefalea.

Frecuencia de reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y de los datos de vigilancia post-comercialización. Muy frecuentes ($\geq 10\%$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órgano-sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Exploraciones complementarias	LDH elevada				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucocitosis Trombocitopenia	Agrandamiento del tamaño del bazo			Rotura esplénica (5)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Astenia				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Edema pulmonar Neumonía intersticial (3) Infiltrados pulmonares Fibrosis pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Vasculitis cutánea Síndrome de Sweet (4) Eritema nodoso Pioderma gangrenosa Síndrome de Lyell
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo Dolor de espalda	Dolor (1)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Reacción en el lugar de inyección		
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción alérgica Shock anafiláctico
Trastornos hepatobiliares	ASAT/ALAT elevadas (2) Fosfatasa alcalina elevada				

1/ El riesgo de aparición de dolor aumenta en pacientes con valores de Leucocitos altos, especialmente cuando son iguales o superiores a $50 \times 10^9/L$.

2/ Se observó un aumento transitorio de ASAT y/o ALAT. En la mayor parte de los casos, las anomalías en la función hepática mejoraron después de interrumpir el tratamiento con lenograstim.

3/ En algunos de los casos respiratorios notificados se ha desencadenado un fallo respiratorio o síndrome agudo de distrés respiratorio (SDAR), el cual podría llegar a ser mortal.

4/ Se ha descrito casos de Síndrome de Sweet, eritema nodoso y pioderma gangrenosa principalmente en pacientes con afecciones hematológicas malignas, que se sabe están asociadas a dermatosis neutrofilicas, aunque también en neutropenia asociada no maligna.

5/ Se ha notificado roturas esplénicas tanto en donantes sanos como en pacientes que recibieron G-CSFs (ver sección 4.4).

4.9. Sobredosis

No se ha establecido los efectos de una sobredosis de GRANOCYTE (ver sección 5.3). La supresión del tratamiento con GRANOCYTE provoca habitualmente una disminución de los neutrófilos circulantes de un 50 %, en los 1 ó 2 días siguientes, con una vuelta a los valores normales entre los días 1 y 7. En un paciente de cada tres tratados con GRANOCYTE a la dosis más alta de 40 µg/kg/día (5,12 MUI/kg/día) se ha observado un recuento leucocitario en torno a $50 \times 10^9/l$, hacia el 5º día del tratamiento. En el hombre, con dosis de hasta 40 µg/kg/día no se han producido efectos adversos tóxicos, excepto dolor músculo-esquelético.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citoquinas, código ATC: L03AA10.

Lenograstim (rHuG-CSF) pertenece al grupo de citoquinas de las proteínas biológicamente activas que regulan la diferenciación y la proliferación celular.

rHuG-CSF es un factor que estimula células precursoras de los neutrófilos, como lo demuestra el recuento de CFU-S y CFU-GM, que aumenta en la sangre periférica.

GRANOCYTE induce dentro de las 24 primeras horas tras su administración un aumento pronunciado del número de neutrófilos en la sangre periférica.

Los aumentos del número de neutrófilos son dosis-dependientes, entre límites de 1 a 10 µg/kg/día. A la dosis recomendada administraciones repetidas inducen un aumento de la respuesta neutrófila. Los neutrófilos producidos en respuesta al GRANOCYTE presentan funciones quimiotácticas y fagocitarias normales.

Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyético, los G-CSF's han mostrado propiedades de estimulación de células endoteliales humanas in vitro.

El uso de GRANOCYTE en pacientes que han sido sometidos a trasplante de médula ósea o que son tratados con quimioterapia citotóxica, conduce a reducciones significativas en la duración de la neutropenia y complicaciones relacionadas.

El uso de GRANOCYTE, bien solo o después de quimioterapia moviliza PBPCs. Estas PBPCs pueden ser obtenidas y perfundidas después de quimioterapia citotóxica a altas dosis, bien en lugar, o como tratamiento añadido de trasplante de médula ósea.

La perfusión repetida de PBPCs, siguiendo la movilización con GRANOCYTE, conlleva la recuperación hematopoyética y reduce el tiempo del trasplante, obteniéndose un marcado descenso de los días de recuperación de plaquetas, cuando se compara con trasplante autólogo de médula ósea.

El análisis de datos obtenidos de 3 estudios doble ciego con placebo, controlados llevados a cabo en 861 pacientes (n=411 mayores o iguales a 55 años) demostró una relación beneficio/riesgo favorable para el lenograstim administrado en pacientes de más de 55 años de edad tratados con la quimioterapia convencional para leucemia mielode de novo, con la excepción de leucemia mielode aguda con buena citogenética, es decir t (8,21),t (15;17) e inv (16).



El beneficio del subgrupo de pacientes de más de 55 años de edad en términos de la aceleración de recuperación de neutrófilos inducida por lenograstim, se incrementa en un porcentaje de pacientes sin episodios infecciosos, reducción en la duración de la infección, reducción en la duración de la hospitalización, reducción de la duración de la antibioterapia IV. En cualquier caso, estos resultados beneficiosos no están asociados con el descenso severo de la incidencia de infecciones que amenazan la vida ni con la reducción de la mortalidad relacionada con infecciones.

Los datos de un estudio doble ciego controlado con placebo llevado a cabo en 446 pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo* demostraron que en un subgrupo de 99 pacientes con citogenética buena, la supervivencia sin acontecimientos fue significativamente menor en el grupo de lenograstim que en el grupo tratado con placebo y hubo tendencia hacia una supervivencia global menor en el grupo de lenograstim comparado con los datos del subgrupo sin buena citogenética.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de GRANOCYTE es dependiente de la dosis y del tiempo.

En el curso de las administraciones repetidas (por vías IV y SC), las concentraciones séricas máximas (al final de la perfusión IV o después de la inyección SC) son proporcionales a la dosis inyectada. Las administraciones repetidas de GRANOCYTE, por ambas vías de administración, no han mostrado signos de acumulación del producto.

A la dosis recomendada, la biodisponibilidad absoluta de GRANOCYTE es del 30 %. El volumen aparente de distribución (Vd) es aproximadamente 1 L/kg de peso corporal y el tiempo de permanencia medio está en torno a las 7 horas, tras la administración subcutánea.

En el estado de equilibrio estacionario (tras administraciones repetidas) la semivida aparente de eliminación sérica de GRANOCYTE se sitúa en torno a las 3-4 horas, tras la inyección subcutánea, y más corta (entre 1 y 1,5 h), tras la perfusión IV.

El aclaramiento plasmático del rHuG-CSF aumenta en tres veces (de 50 a 150 mL/min) tras administraciones repetidas por vía subcutánea. Menos del 1 % de lenograstim se excreta en orina como producto no modificado y se considera que es metabolizado a péptidos. Tras inyecciones múltiples por vía subcutánea, las concentraciones séricas máximas de lenograstim observadas se sitúan en torno a 100 pg/mL/kg, a la dosis recomendada. Existe una correlación positiva entre la dosis y la concentración sérica de GRANOCYTE y entre la respuesta neutrófila y la cantidad total de lenograstim hallada en el suero.

5.4 Datos preclínicos de seguridad

En animales, los estudios de Toxicidad aguda (hasta 1000 µg/kg/día en ratones) y en los estudios de toxicidad subaguda (hasta 100 µg/kg/día en monos) demostraron que los efectos de la sobredosis se restringieron a un efecto farmacológico reversible y exagerado.

No hay evidencia de que GRANOCYTE sea teratógeno en los estudios en ratas y conejos. Se ha observado un incremento en la incidencia de pérdida de embriones en conejos, pero no se han visto malformaciones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo

Arginina
Fenilalanina
Metionina
Manitol (E421)
Polisorbato 20
Ácido clorhídrico diluido (para el ajuste del pH)

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Período de validez

2 años.

Tras la reconstitución o dilución, se recomienda su uso inmediato. Sin embargo, durante su uso se ha demostrado la estabilidad del medicamento reconstituido/diluido durante 24 horas a 2 °C - 8 °C (en nevera).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a +30°C.

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido/diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial con 263 microgramos de polvo (vidrio tipo I) con un tapón de caucho (caucho butílico tipo I) + 1 mL de disolvente en jeringa precargada (vidrio tipo I) + 2 agujas (19G y 26G); envase conteniendo 1 ó 5 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento/solución no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Debido al posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas con disolvente son para un solo uso.

Instrucciones para la preparación

Los viales de GRANOCYTE son solamente para uso en dosis única.

GRANOCYTE debe reconstituirse antes de la administración subcutánea o intravenosa.

Preparación de la solución reconstituida de GRANOCYTE

Utilizando la aguja 19G provista en el envase, y la jeringa precargada desechable con el disolvente para GRANOCYTE listo para su uso inmediato en condiciones asépticas, añadir el contenido de una jeringa precargada de disolvente para GRANOCYTE al vial de GRANOCYTE.

Agitar suavemente hasta obtener la disolución completa. No debe agitarse vigorosamente.

La solución reconstituida para uso parenteral debe ser transparente y debe estar libre de partículas.

La solución reconstituida debe utilizarse preferiblemente de forma inmediata después de la preparación. Para las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido/diluido, ver sección 6.3.

Preparación para la administración subcutánea

Preparar una solución reconstituida de GRANOCYTE tal y como se describe en el apartado anterior.

Manteniendo la aguja 19G y la jeringa sujetas al vial, extraer el volumen necesario de la solución reconstituida del vial. Quitar la aguja utilizada para la reconstitución y ajustar a la jeringa la aguja 26G provista en el envase, para la inyección subcutánea.

Administrar inmediatamente por inyección subcutánea (ver sección 4.2 para los requisitos de administración).

Preparación de la solución de perfusión para la administración intravenosa

Cuando GRANOCYTE se utilice para uso intravenoso tiene que ser diluido después de la reconstitución.

Preparar una solución reconstituida de GRANOCYTE tal y como se describe más arriba.

Mantener la aguja y la jeringa sujetas al vial, extraer del vial el volumen requerido de la solución reconstituida.

Diluir la solución reconstituida de GRANOCYTE a la concentración requerida inyectado el volumen necesario en una solución de cloruro de sodio al 0,9 % o en una solución de dextrosa al 5 %.

Administrar vía IV (ver sección 4.2 para los requisitos de administración).

GRANOCYTE es compatible con los dispositivos habitualmente usados para la administración de inyecciones cuando se diluye bien en una solución salina al 0,9% (bolsas de PVC y botellas de vidrio), bien en una solución de dextrosa al 5% (botellas de vidrio).

No se recomienda la dilución de GRANOCYTE 34 millones UI/mL a una concentración final menor de 0,32 millones UI/mL (2,5 µg/mL). Un vial de GRANOCYTE 34 millones UI/mL reconstituido no debe diluirse en más de 100 mL.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ITALFARMACO, S.A.
C/ San Rafael, 3
28108 Alcobendas (Madrid)



8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.672

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

Fecha de la primera autorización: 20/03/1994

Fecha de la última revalidación: 20/12/2007

12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2009