

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**Nivestim solución inyectable 300 mcg/0,5 mL**

**Nivestim solución inyectable 480 mcg/0,5 mL**

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**Nivestim solución inyectable 300 mcg/0,5 mL**

Cada mL de solución inyectable 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 solución inyectable 480 mcg/0,5 mL**

Cada mL de solución inyectable 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. PARTICULARIDADES CLINICAS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

**Filgrastim está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y 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 y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada**

**La eficacia y seguridad de Filgrastim es similar en adultos y en niños que están recibiendo quimioterapia citotóxica.**

**Filgrastim está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPC's).**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) de \*  $0,5 \times 10^9/L$ , y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Filgrastim está indicada para aumentar la cuenta de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

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

#### 4.2 Posología y método de administración

La terapia con Filgrastim solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con G-CSF y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo del progenitor hematopoyético pueda realizarse correctamente.

#### Quimioterapia citotóxica

##### Posología

La dosis recomendada de Filgrastim es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Filgrastim deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes de finalizada la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m<sup>2</sup>/día (4,0 a 8,4 mcg/kg/día).

El tratamiento diario con Filgrastim debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para la cuenta de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfocíticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser considerablemente mayor (hasta de 38 días) dependiendo del tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia aplicado.

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en la cuenta de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar el tratamiento de Filgrastim. Sin embargo, para una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Filgrastim hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Filgrastim antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

##### Método de administración

Filgrastim puede administrarse una vez al día en forma de inyección subcutánea o diluido en solución glucosada al 5% como perfusión intravenosa administrada en 30 minutos. La vía subcutánea es preferida en la mayoría de los casos. De acuerdo con un estudio de administración de dosis únicas, la vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. Se desconoce cuál podría ser la relevancia clínica de este dato para la administración del

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

fármaco en dosis múltiples. La elección de la vía de administración más adecuada dependerá de las circunstancias clínicas de cada paciente.

No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 mcg) por mL.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

Para pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 mcg) por mL, debe añadirse albúmina sérica humana para una concentración final de 2 mg/mL.

Ejemplo: Si el volumen de inyección final es de 20 mL, las dosis totales de filgrastim inferiores a 30 MU (300 mcg), deben administrarse añadiendo 0,2 mL de solución de albúmina humana al 20% (F. Eur.).

Filgrastim no contiene preservadores. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas prellenadas de Filgrastim son para un solo uso.

Filgrastim, diluido en glucosa al 5%, es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

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.

**Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea****Posología**

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es de 1,0 MU (10 mcg)/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 superado el punto mínimo esperado en la cuenta de neutrófilos, la dosis diaria de Filgrastim debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

<u>Cuenta Absoluta de Neutrófilos (CAN)</u>	<u>Ajuste de la Dosis de Filgrastim</u>
<u>&gt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L durante 3 días consecutivos</u>	<u>Disminuir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día</u>
<u>Si la CAN permanece &gt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L durante 3 días consecutivos más</u>	<u>Suspender Filgrastim</u>
<u>Si el CAN desciende a &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L durante el tratamiento, aumentar la dosis según los pasos arriba indicados</u>	

CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

**Método de administración**

Filgrastim puede ser administrado como perfusión intravenosa en 30 minutos o 24 horas, o bien, administrado por perfusión subcutánea continua por 24 horas. Filgrastim debe ser diluido en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPC's) en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL

Posología

La dosis recomendada de Filgrastim para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo, es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo en leucocitaféresis: generalmente suele bastar con una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucocitaféresis adicional. La administración de Filgrastim debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto de la cuenta de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido en que la CAN aumenta desde \*  $0,5 \times 10^9/L$  a  $> 5,0 \times 10^9/L$ . En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Método de administración

Filgrastim para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo:

Filgrastim puede administrarse como perfusión subcutánea continua por 24 horas o inyección subcutánea. Para las perfusiones, Filgrastim debe ser diluido en 20 mL de solución glucosa al 5%.

Filgrastim para la movilización de PBPC posterior a quimioterapia mielosupresora:

Filgrastim debe ser administrado mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de células hematopoyéticas en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas periféricas (PBPC)

Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Filgrastim debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener  $4 \times 10^6$  células  $CD34^+/kg$  de peso corporal del receptor.

Método de administración

Filgrastim debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con NCG

Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día, que se administra como dosis única o en dosis divididas.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en dosis divididas.

Ajuste de la dosis: Filgrastim debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que la cuenta de neutrófilos se establezca por encima de  $1,5 \times 10^9/L$ . Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para mantener una cuenta de neutrófilos adecuada. Al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial puede reducirse a la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre  $1,5 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$ . En pacientes con infecciones graves se puede considerar 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 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Filgrastim con dosis superiores a 24 mcg/kg/día.

**Método de administración**

En neutropenia congénita, idiopática o cíclica, Filgrastim debe ser administrado por inyección subcutánea.

**En pacientes con infección por VIH****Posología****Para corregir la neutropenia:**

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos ( $CAN > 2,0 \times 10^9/L$ ). En los ensayos clínicos,  $> 90\%$  de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en un tiempo mediano de 2 días.

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

**Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad:**

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 mcg)/día a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con la CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos  $> 2,0 \times 10^9/L$ . En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días por semana para mantener la  $CAN > 2,0 \times 10^9/L$ , siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración a largo plazo para mantener la  $CAN > 2,0 \times 10^9/L$ .

**Método de administración**

Para la recuperación de la neutropenia o mantener una cuenta normal de neutrófilos: Filgrastim debe ser administrado por inyección subcutánea.

**Personas de edad avanzada**

Los estudios clínicos con Filgrastim han incluido a un número pequeño de pacientes ancianos pero estudios especiales no se han realizado en este grupo, por lo tanto, no pueden hacerse recomendaciones específicas de posología.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

**Pacientes con insuficiencia renal**

**Los estudios con Filgrastim en pacientes con insuficiencia renal o función hepática grave demuestran un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al observado en individuos normales. El ajuste de dosis no es requerido en estas circunstancias.**

**Uso pediátrico en la NCG y cáncer**

**Sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayos clínicos sobre NCG fueron menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluyó a una mayoría de pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos en tratamiento para NCG.**

**Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim son similares en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.**

**Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en 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 uso**

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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 Reacciones adversas).

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,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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 Reacciones adversas y 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

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 mielosupresiva) en la misma población de pacientes. El grado de variabilidad entre los pacientes individuales y los resultados de laboratorio de las células CD34<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>/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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>/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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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. Aun 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  $< 100.000/\text{mm}^3$ , 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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 Interacciones 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

#### **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 Datos de seguridad preclínica). 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 y/o sus 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 Datos de seguridad preclínica).

#### **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 leucocitoaféresis. 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 Advertencias y precauciones especiales de uso).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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 Advertencias y precauciones especiales de uso y subsección c de la sección 4.8 Reacciones adversas.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

			Enfermedad pulmonar intersticial <sup>a</sup> Infiltración pulmonar <sup>a</sup> Hemorragia pulmonar		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea <sup>a</sup> Vómitos <sup>a</sup> Estreñimiento <sup>a</sup> Náuseas <sup>a</sup>				
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Gamma-glutamyltransferasa aumentada Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción <sup>a</sup> Alopecia <sup>a</sup>		Síndrome de Sweets Vasculitis cutánea <sup>a</sup>		
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>		Exacerbación de una artritis reumatoide previa		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Disuria	Anormalidad de la orina Glomerulonefritis		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia <sup>a</sup> Fatiga <sup>a</sup> Inflamación de la mucosa <sup>a</sup> Dolor <sup>a</sup>	Dolor torácico <sup>a</sup>			

<sup>a</sup> Ver sección c

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

<sup>c</sup> Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

<sup>d</sup> 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

<sup>e</sup> 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)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Trombocitopenia <sup>a</sup> Leucocitosis <sup>a</sup>	Esplenomegalia <sup>a</sup>	Ruptura esplénica <sup>a</sup> Crisis de anemia falciforme <sup>a</sup>		
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción anafiláctica Reacción alérgica grave		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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 <sup>b</sup>		Artritis reumatoide agravada		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

<sup>a</sup> Ver sección c

<sup>b</sup> 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 <sup>a</sup> Anemia	Ruptura esplénica <sup>a</sup> Trombocitopenia <sup>a</sup>	Crisis de anemia falciforme <sup>a</sup>		
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 <sup>a</sup>				
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina				



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

	elevada en sangre				
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor musculoesquelético <sup>b</sup> Artralgia	Osteoporosis			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Hematuria Glomerulonefritis	Proteinuria		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Reacción en el sitio de la inyección			

<sup>a</sup> Ver sección c

<sup>b</sup> 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)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Esplenomegalia <sup>a</sup>	Crisis de anemia falciforme <sup>a</sup>			
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>					
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						Glomerulonefritis

<sup>a</sup> Ver sección c

<sup>b</sup> 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 Advertencias y precauciones especiales de uso y 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

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 Advertencias y precauciones especiales de uso).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL***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 Advertencias y precauciones especiales de uso).

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 Advertencias y precauciones especiales de uso).

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 Advertencias y precauciones especiales de uso). 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 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Se han notificado efectos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia) (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

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 x 10<sup>9</sup>/L) y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/L) después de filgrastim y en un 35 % de los donantes en leucoféresis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL***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 Advertencias y precauciones especiales de uso).

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 Advertencias y precauciones especiales de uso).

**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**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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.

**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 FARMACOLÓGICAS****5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Nivestim es un medicamento biosimilar.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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.

<b>Riesgo relativo (IC del 95%) de EICH y MRT</b>					
<b>Tras tratamiento con G-CSF después de un trasplante de médula ósea</b>					
<b>Publicación</b>	<b>Período de estudio</b>	<b>N</b>	<b>EICH aguda de grado II - IV</b>	<b>EICH crónica</b>	<b>MRT</b>
Metaanálisis (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

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

<sup>b</sup> 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<sup>+</sup>/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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL****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 de seguridad preclínica**

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 ( $\geq 20$  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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

**6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS****6.1 Lista de excipientes**

Ácido acético glacial

Hidróxido **de sodio**

Sorbitol

Polisorbato 80

Agua para inyectables

**6.2 Incompatibilidades**Nivestim no debe diluirse con soluciones **salinas**.

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 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

**6.3 Período de eficacia****30 meses almacenado entre 2°C y 8°C.****Hasta 15 días a no más de 25°C.****Mantener protegido de la luz.**

**La solución de Filgrastim diluida en solución de glucosa al 5% se mantiene hasta 24 horas almacenada entre 2°C y 8°C, protegida de la luz.**

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 almacenamiento**Conservar y transportar **refrigerado** (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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el paciente puede sacar el medicamento **del refrigerador** 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 Período de eficacia

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### **Nivestim solución inyectable 300 mcg/0,5 mL, Nivestim solución inyectable 480 mcg/0,5 mL**

Jeringa precargada (de vidrio tipo I) con aguja para inyección (de acero inoxidable), con protector de seguridad para la aguja, **con tapón de caucho de bromobutilo y vástago de émbolo para la jeringa**, que contienen 0,5 mL de solución para inyección.

### **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.

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NIVESTIM SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/0,5 mL**

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.

**Documento Referencia utilizado para la actualización: EU\_SPC\_16Feb2017**

**Para mayor información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 2-22412035