

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre: Hebervital®.

(Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos, GCSF)

Forma farmacéutica: Inyección SC e infusión IV.

Fortaleza:

0,30 mg/1mL

0,48 mg/1,6 mL

Presentación: 1. Estuche individual.
2. Estuche múltiple por 10 estuches por 10 bulbos.
3. Estuche múltiple por 10 estuches.
4. Estuche por 10 bulbos.

Titular del Registro Sanitario, país: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba

Fabricante, país: 1. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba.

Plantas 5 y 6

Ingrediente Farmacéutico Activo

Planta 10

Envase

2. Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), Bejuical, Cuba

Planta Productos Parenterales 2 (PPP2)

Formulación y llenado

Planta de Envase

Envase

Número de Registro Sanitario: 1849

Fecha de Inscripción: 3 de diciembre de 2002

Composición:

Cada bulbo de 1 ml o 1,6 ml contiene:

Filgrastrim (Factor estimulante de colonias de granulocitos) 0,30 mg o 0,48 mg

Polisorbato 80

Sorbitol

Acetato de sodio o Acetato de sodio x 3 H₂O

Ácido Acético

Plazo de validez: 36 meses

Condiciones de almacenamiento: Temperatura entre 2 y 8°C. No congelar, ni agitar.

Indicaciones terapéuticas

Hebervital[®] está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en los pacientes con neoplasias, salvo la leucemia mieloides crónica y los síndromes mielodisplásicos que reciben tratamiento con quimioterapia citotóxica convencional, así como para disminuir la duración de la neutropenia y de sus secuelas clínicas en los pacientes sometidos a tratamiento mielosupresor seguido de trasplante de la médula ósea y que presentan riesgo incrementado de neutropenia severa prolongada. La seguridad y la eficacia de **Hebervital**[®] son similares en el adulto y en el niño sometidos a quimioterapia citotóxica.

Hebervital[®] está indicado además para la movilización autógena de células progenitoras hacia la sangre periférica o para acelerar la recuperación hematopoyética mediante infusión de estos hemocitoblastos, después de la quimioterapia mielodepresora o mielosupresora.

La administración prolongada de **Hebervital**[®] está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia de infecciones y su duración en pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia grave (congénita, cíclica o idiopática), recuento de neutrófilos $\leq 0,5 \times 10^9/L$ y antecedentes de infecciones graves o recurrentes.

Hebervital[®] está indicado para el tratamiento de las neutropenias persistentes (recuento de neutrófilos $\leq 1 \times 10^9/L$), en los pacientes infectados por el VIH en un estadio avanzado, a fin de reducir el riesgo de infección bacteriana cuando las otras opciones destinadas a reducir la neutropenia son inadecuadas.

Contraindicaciones

Pacientes con antecedentes de alergia al producto o a cualquiera de sus componentes.

No debe utilizarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los límites establecidos.

No debe administrarse en pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann) con citogenética anormal.

Precauciones

El tratamiento debe ser en colaboración con un centro oncológico que disponga de instalaciones diagnósticas necesarias, así como experiencia suficiente en hematología y tratamiento con G-CSF.

El G-CSF puede estimular el crecimiento de células mieloides y no mieloides, por lo que resulta necesario el monitoreo del conteo de leucocitos, plaquetas, entre otros, tomándose la conducta específica ante determinadas situaciones (Ejemplo: Leucocitosis).

Advertencias especiales y precauciones de uso

Hebervital® puede mantenerse estable hasta 36 meses en refrigeración entre $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Las soluciones diluidas de **Hebervital®** no deben prepararse por más de 24 horas antes de su administración y han de almacenarse refrigeradas a $2-8^{\circ}\text{C}$. No deben diluirse en soluciones salinas; el producto puede precipitar.

Efectos indeseables

El efecto secundario clínico más frecuente cuando se administra **Hebervital®** a las dosis recomendadas es el dolor osteomuscular, que suele ser leve o moderado y responde bien a los analgésicos habituales. También se tienen reportes de cefalea, fiebre, dolor en el sitio de inyección, vómitos, diarreas, trombocitopenia.

Menos frecuente es la disuria leve o moderada y la literatura reporta casos aislados de hipotensión que no precisó tratamiento clínico.

La literatura reporta con similares comerciales, además: esplenomegalia, diarrea, alopecia, osteoporosis y exantema, así como: vasculitis, hepatomegalia, anemia, epistaxis, alteraciones de enzimas hepáticas, ácido úrico y niveles de glucosa.

Posología y modo de administración

Quimioterapia citotóxica convencional: La dosis recomendada de **Hebervital®** es de 0,5 MUI (5 μg)/ kg en dosis única diaria (vía subcutánea).

Tratamiento mielosupresor y trasplante de médula ósea: La dosis inicial recomendada es de 1,0 MUI (10 μg)/ kg por día en infusión intravenosa corta de 30 minutos, infusión i.v. continua de 24 horas o infusión s.c. continua de 24 horas. **Hebervital®** debe diluirse en 20 mL de solución glucosada al 5 %.

La primera dosis de **Hebervital®** debe hacerse después de 24 horas de la quimioterapia citotóxica y dentro de las 24 horas siguientes a la infusión de médula ósea. Una vez superado el punto mínimo teórico en el recuento de neutrófilos, la dosis diaria de **Hebervital®** debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos en la siguiente forma:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de Hebervital®
>1,0x10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos	Disminuir a 0,5 MU/kg/día
Si sigue siendo >1,0x10 ⁹ /L durante otros 3 días consecutivos.	Suspender el tratamiento
Si desciende a <1,0x10 ⁹ /L durante el tratamiento	Repetir esquema.

El tratamiento diario de **Hebervital®** debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para el recuento de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, la duración necesaria del tratamiento debe ser de 14 días como máximo. En la leucemia mielógena aguda (después del tratamiento de inducción) la duración de la terapia puede llegar a más de 30 días según el tipo, la dosis y la pauta de quimioterapia citotóxica aplicada.

Movilización de hemocitoblastos en sangre periférica (en pacientes sometidos a quimioterapia mielodepresora y quimioterapia mielodepresora seguida de autotrasplante de hemocitoblastos, con o sin TMO). La dosis recomendada de **Hebervital®** para movilizar hemocitoblastos sin tratamiento previo es de 1,0 MUI (10 µg)/ kg/ día, en forma de infusión s.c. continua de 24 horas o una inyección s.c. diaria durante 5 a 7 días consecutivos. Para su administración en infusión, **Hebervital®** debe diluirse en 20 mL de solución glucosada al 5 %. A menudo son suficientes una o dos leucaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias pueden ser necesarias leucaféresis suplementarias. La dosis de **Hebervital®** debe ser mantenida hasta la última leucaféresis.

La dosis recomendada de **Hebervital®** para movilizar hemocitoblastos tras la quimioterapia mielodepresora es de 0,5 MUI (5 µg)/ kg/ día, administrados en inyecciones subcutáneas desde el primer día tras la quimioterapia hasta que se haya superado el momento previsto de máxima neutropenia y el recuento de neutrófilos haya alcanzado valores normales. La leucaféresis debe realizarse durante el período en que el recuento de neutrófilos está comprendido entre 0,5 x 10⁹/ L y 5,0 x 10⁹/ L. Para los pacientes que no han recibido quimioterapia intensiva, suele ser suficiente con una leucaféresis. En los demás casos, se recomienda realizar leucaféresis adicionales.

Movilización autógena de células progenitoras hacia la sangre periférica (PBPC) en los donantes sanos en vista de un trasplante alogénico de células progenitoras: La dosis recomendada de **Hebervital**[®] para la movilización de PBPC en los donantes sanos es de 1,0 MU (10 mg)/kg/día por vía subcutánea durante 4 a 5 días. Las leucaféresis deben comenzar el día 5 hasta el día 6 si es necesario, con el fin de recolectar una cantidad de 4×10^6 células CD34+ de peso corporal del receptor.

Neutropenia crónica grave: Administración diaria (0,5 MUI (5 µg)/ kg) por vía subcutánea hasta lograrse la estabilización del recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9$ / L. Posteriormente, se determina la dosis mínima eficaz y necesaria de mantenimiento. Después de 1-2 semanas de tratamiento la dosis inicial puede reducirse a la mitad o aumentarse al doble de acuerdo con la respuesta del paciente y el criterio del facultativo.

Neutropenia congénita: La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/ kg/ día, por vía subcutánea como dosis única o en dosis fraccionadas.

Neutropenia idiopática o cíclica: La dosis inicial recomendada es de 0,5 MUI (5 µg)/ kg/ día por vía subcutánea en dosis única o en dosis fraccionadas.

En la mayoría de los casos, la vía preferida y recomendada de administración es la subcutánea, no obstante la elección de la vía de administración más adecuada (subcutánea o intravenosa) dependerá de las circunstancias clínicas de cada paciente.

Consideraciones especiales:

Utilización pediátrica en oncología: **Hebervital**[®] ha sido estudiado en menores de 18 años de edad. La eficacia del tratamiento ha sido evidente en este grupo etáreo, con un adecuado perfil de seguridad. Los datos surgidos de los estudios clínicos en pacientes pediátricos, así como los reportes de farmacovigilancia indican que la seguridad y la eficacia de **Hebervital**[®] son similares tanto en adultos como en niños que reciben quimioterapia citotóxica.

Las dosis recomendadas para los niños son idénticas a las de los adultos después de quimioterapia citotóxica mielosupresora.

Pacientes infectados por VIH:

Corrección de la neutropenia: La dosis inicial recomendada de **Hebervital**[®] es de 0,1 MU (1 mg)/kg/día administrada diariamente por vía subcutánea. Puede ser aumentada en

forma escalonada hasta 0,4 MU (4 mg)/kg/día hasta obtener y mantener una cifra normal y estable de neutrófilos (mayor de 2×10^9 /L).

Mantenimiento de un recuento normal de neutrófilos: Una vez obtenida la corrección de la neutropenia, debe establecerse la dosis mínima efectiva para mantener el recuento de neutrófilos.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han descrito hasta el momento interacciones e incompatibilidades.

Uso en embarazo y lactancia

Durante el embarazo debe valorarse los posibles riesgos para el feto y los beneficios terapéuticos previstos. Se desconoce si **Hebervital**[®] pasa a la leche materna; no se recomienda su uso en las madres lactantes.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias

En caso de manifestaciones de dolor óseo o musculares relacionados con la aplicación del producto se debe mantener precaución en el manejo de automóviles, maquinas herramientas u otros que se requiera de gran atención y fuerza física.

Sobredosis

No existen referencias de síntomas de sobredosis con este medicamento. Se debe monitorear el Recuento Absoluto de Neutrófilos en los pacientes y se debe discontinuar el tratamiento con GCSF en caso de RAN mayor que $10,000/\text{mm}^3$ ya que niveles superiores no han demostrado efectos beneficiosos.

Propiedades farmacodinámicas

Existe limitada información acerca de la relación entre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del GCSF administrado subcutáneamente. Se ha reportado que la respuesta farmacológica está en función de la dosis y el régimen de dosificación, observándose aumento de los niveles de neutrófilos circulantes así como incremento de la relación mielo eritroide en la médula ósea. La administración única por vía subcutánea de $15 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de GCSF arrojó un aumento significativo en los conteos de diferenciales de células blancas a partir de las 4 horas de administración con relación a los valores basales, con picos máximos de incremento celular a las 12 horas.

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

El GCSF (Factor estimulador de colonias de granulocitos) se administra por vía subcutánea o intravenosa a una dosis de 3-5 microgramos por kilogramo de peso corporal. En diferentes estudios realizados, se ha comprobado que existe correlación lineal entre la dosis y la concentración sérica de GCSF, cuando es administrado por ambas vías. Siguiendo un análisis no compartimental de las curvas de concentración contra tiempo, después de la administración subcutánea de 15 µg/Kg se ha reportado un tiempo de vida media del producto de 3.15 horas, lo que indica una rápida eliminación, valor coincidente (3.01 horas) con el tiempo de vida media obtenido al administrar por vía intravenosa 25 µg/Kg de peso corporal.

La vía subcutánea se caracteriza por una rápida fase de absorción con un tiempo de 1 hora de demora en alcanzar la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) después de la administración. El valor de aclaramiento denota una acelerada depuración, lo cual se relaciona con el rápido transcurso reflejado, descrito con un bajo tiempo medio de residencia (MTR) de 6.19 horas, necesario para eliminar el 63.2 % de la dosis total administrada. Los valores de biodisponibilidad obtenidos (F) fueron de 2.8 % de la dosis administrada. En estudios farmacocinéticos comparados por vía intravenosa y subcutánea realizados a los productos GCSF-CIGB y NEUPOGEN, no se encontraron diferencias en cuanto a ninguno de los parámetros de caracterización de ambos productos, lo que permite afirmar que los transcurros en el organismo fueron semejantes.

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

El producto contenido en bulbos esta preparado para ser colectado en la jeringuilla para inyectar, sin necesidad de reconstituir.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 6 de octubre 2015.