



El lenograstim (rHuG-CSF) pertenece al grupo de citoquinas de las proteínas biológicamente activas que regulan la diferenciación y la proliferación celular. Concretamente, rHuG-CSF es un factor que estimula células precursoras de los neutrófilos, induciendo un aumento pronunciado del número de neutrófilos en la sangre periférica. Se obtiene por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

USO CLÍNICO

Indicado en **niños >2 años y adolescentes** para:

- Reducción de la duración de la neutropenia en pacientes (con neoplasia maligna no mieloide) sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea, donde exista elevado riesgo de neutropenia grave prolongada (**A**).
- 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 (**A**).
- Movilización de células progenitoras de sangre periférica tanto en pacientes como en donantes sanos (**A**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada de lenograstim: 150 µg (19,2 MUI)/m²/día, equivalente terapéuticamente a 5 µg (0,64 MUI)/kg peso corporal/día para:

- **Trasplante de médula ósea o células progenitoras periféricas:** en perfusión intravenosa (30 min) o vía subcutánea. La primera dosis no debe administrarse dentro de las 24 horas después de la perfusión de médula ósea. Continuar tratamiento hasta que el nadir esperado haya pasado y hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a un nivel estable (se puede prever el día 14 después del trasplante de médula ósea). Tratamiento hasta un máximo de 28 días consecutivos.
- **Tratamientos establecidos con quimioterapia citotóxica:** vía subcutánea de elección. La primera dosis no debe administrarse dentro de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Continuar tratamiento hasta que el nadir esperado haya pasado y hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a un nivel estable. Tratamiento hasta un máximo de 28 días consecutivos.
- **En la movilización de células progenitoras de sangre periférica:** 10 µg (1,28 MUI)/kg/día, por vía subcutánea, durante 4-6 días, comenzando 1-5 días después de la finalización de la quimioterapia, si no es donante sano. La leucaféresis debe realizarse entre los días 5-7. Mantener lenograstim hasta última leucaféresis.

La seguridad y eficacia de lenograstim en niños menores de 2 años no ha sido establecida y por lo tanto no está recomendado su uso. Puede usarse en pacientes con superficie corporal de hasta 0,7 m².

Insuficiencia renal o hepática:

No se han establecido seguridad y eficacia en pacientes que presentan alteración grave de las funciones hepática o renal.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a lenograstim o a algunos de los excipientes.
- Para aumentar dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las dosis o esquemas posológicos establecidos.
- Administrado simultáneamente con quimioterapia citotóxica.
- Pacientes con afección maligna mieloide distinta a leucemia mieloide aguda *de novo*.
- Pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo* y una edad por debajo de 55 años.
- Pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo* y buena citogenética (t(8;21),t(15;17) e inv (16)).

PRECAUCIONES

- En terapia mielosupresora/radioterapia previa (posibilidad de movilización de células progenitoras insuficiente).
- En quimioterapia citotóxica establecida, no se recomienda desde 24 horas antes, y hasta 24 horas después de que finalice la quimioterapia.
- Se ha informado de un aumento en el riesgo de leucemia mieloide secundaria o síndrome mielodisplásico asociado con CSF en niños con leucemia linfocítica aguda (ALL). Por lo tanto, lenograstim 13 millones de UI/ml debería ser utilizado en niños, en particular con pronóstico favorable a largo plazo y solo después de la cuidadosa evaluación de la relación beneficios a corto plazo frente a los riesgos a largo plazo.
- No se dispone de datos concluyentes sobre su seguridad y eficacia en síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide aguda secundaria o leucemia mielógena crónica.
- Debe prestarse especial atención a los recuentos de plaquetas en pacientes que reciben agentes antineoplásicos caracterizados por una mielotoxicidad predominante o acumulativa frente a la línea de las plaquetas (nitrosourea, mitomicina) cuando se usa para movilización, porque puede producir trombocitopenia, y en el postrasplante, porque puede retrasar la recuperación de las plaquetas.
- Debe realizarse un recuento de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento, dados los riesgos potenciales ligados a una leucocitosis grave. La hiperleucocitosis puede desencadenar un accidente cerebrovascular, infarto o una insuficiencia renal. Puede ser necesaria la leucaféresis y medidas de soporte. Si el número de leucocitos es superior a $50 \times 10^9/l$, después del nadir esperado, el tratamiento con lenograstim debe ser suspendido inmediatamente.
- Contiene fenilalanina en la formulación, que podría ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.
- Efectos adversos pulmonares, raros (neumonía intersticial). 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. El lenograstim debe ser suspendido inmediatamente.
- 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-CSF). 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.

- Defectos en hemostasis o anticoagulación concomitante en donantes sanos.
- Se ha notificado aortitis después de la administración de G-CSF en donantes sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda e incremento de los marcadores inflamatorios. En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante una tomografía computarizada y generalmente se resolvió después de la retirada del G-CSF.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y de los datos de vigilancia poscomercialización muy frecuentes ($\geq 10\%$) y frecuentes (1-10%); para el resto consultar la ficha técnica.

- Exploraciones complementarias: LDH elevada.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal.
- Trastornos de la sangre y sistema linfático: leucocitosis, trombocitopenia, esplenomegalia subclínica.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea y astenia.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor óseo, dolor de espalda.
- Trastornos generales y en el lugar de administración: reacción en el lugar de inyección.
- Trastornos hepatobiliares: ASAT/ALAT elevadas, fosfatasa alcalina elevada.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No se recomienda la utilización de lenograstim en el periodo que va desde 24 horas antes hasta 24 horas después de terminar la quimioterapia, dada la sensibilidad a esta de las células mieloides en división rápida.
- Las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyético y con las citoquinas, todavía no han sido estudiadas en ensayos clínicos.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

- Polvo: arginina, fenilalanina, metionina, manitol (E421), polisorbato 20, ácido clorhídrico diluido.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Preparación: reconstituir los viales de polvo de lenograstim con 1 ml de disolvente y agitar suavemente hasta obtener la disolución completa. La solución está lista para administrar por vía subcutánea.

Para vía intravenosa:

- Un vial de Granocyte® 13 millones UI/ml reconstituido no debe diluirse en más de 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de dextrosa al 5%, porque no se recomienda una concentración final menor de 0,26 millones UI/ml (2 µg/ml).
- Un vial de Granocyte® 34 millones de UI reconstituido no debe diluirse en más de 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de dextrosa al 5% porque no se recomienda una concentración final menor de 0,32 millones IU/ml (2,5 µg/ml).

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

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 23/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Durgdex® System. 1974-2012 [consultado el 23/11/2020]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- Sari N, Dalva K, Ilhan IE. Comparison of filgrastim and lenograstim in pediatric solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Oct;30(7):655-61.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 23/11/2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).