

Filgen® Filgrastim

Solución inyectable

Vía de administración: IV/SC

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Origen Biotecnológico

GENERALIDADES

El filgrastim es el factor estimulante de colonias granulocíticas humano (G-CSF), producido por tecnología de ADN recombinante. Es una proteína de 175 aminoácidos. El filgrastim se produce a través de ingeniería genética, por la inserción del gen humano del G-CSF a una bacteria, la *Escherichia coli*. La secuencia de aminoácidos es idéntica a la humana, salvo por la adición de metionina en el extremo amino terminal y por la falta de glucosilación. El filgrastim regula la producción y la liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Cuando se aplica a pacientes sometidos a quimioterapia, reduce significativamente la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia. También, los pacientes requieren un menor número de ingresos hospitalarios, disminuyendo además el período de hospitalización.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla y/o jeringa prellenada contiene:

Filgen®	30 MUI	48 MUI
Filgrastim (r-Hu-Met-G-CSF)	300 µg	480 µg
Acetato de Sodio	0,8203 mg	1,31 mg
Sorbitol	50 mg	80 mg
Polisorbato 80	0,004%	0,004%
Acido Acético c.s.p.	pH=4	pH=4
Agua para Inyectables c.s.p.	1 ml	1,6 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas.

CÓDIGO ATC: L03AA02

INDICACIONES

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresiva

Filgen® está indicado para disminuir la incidencia de infección, (por ej. neutropenia febril), en pacientes con neoplasias no mielógenas sometidos a tratamiento quimioterápico, con una elevada incidencia de neutropenia severa asociada con fiebre. Se debe solicitar un hemograma completo con recuento de plaquetas antes de iniciar la quimioterapia, y dos veces por semana durante la terapéutica con **Filgen®**, para evitar la leucocitosis y monitorear el número de neutrófilos.

En base a estudios en fase III, filgrastim debe ser suspendido cuando la cifra de leucocitos es igual o mayor a los 10.000/mm³ (luego de ser superado el nadir esperado por la quimioterapia).

Pacientes con leucemia mielocítica aguda (LMA) que reciben quimioterapia de inducción o consolidación

Filgen® está indicado para disminuir el tiempo de recuperación de los neutrófilos y la duración de la fiebre luego de la quimioterapia de inducción o consolidación en el tratamiento de los pacientes adultos con LMA.

Pacientes que son sometidos a trasplante de médula ósea (TMO)

Filgen® está indicado para disminuir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas que puedan derivar de ésta (por ej. neutropenia febril), en pacientes con enfermedades no mielocíticas, que son sometidas a quimioterapias mieloablativas seguida de TMO. Se recomienda que por los menos tres veces por semana, luego de la infusión de la médula ósea, se obtenga un hemograma con recuento de plaquetas.

Pacientes sometidos a recolección de progenitores celulares periféricos (SCP)

Filgen® está indicado para la movilización de células progenitoras de la médula ósea hacia sangre periférica, las cuáles son recolectadas mediante leucaféresis. Este tipo de movilización produce un mayor número de células progenitoras. Luego de una quimioterapia mieloablativa, el trasplante de un número mayor de células progenitoras produce un más rápido *engraftment*, resultando en una disminución de la necesidad de medidas de soporte.

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

Filgen® está indicado en forma de administración crónica en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática, para disminuir la incidencia y duración de las secuelas que pueden ocurrir por la neutropenia (fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas, etc.). Es indispensable, antes del inicio de la terapéutica, que se haya efectuado un hemograma con recuento diferencial de leucocitos, y de plaquetas, una evaluación de la morfología de la médula ósea, y el cariotipo. El uso de filgrastim antes de la confirmación de la neutropenia crónica severa (NCS), puede enmascarar otras situaciones clínicas que puedan causar neutropenia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES.

Acción farmacológica

El G-CSF endógeno en un factor estimulante de colonias

producido por monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Este regula la producción de neutrófilos dentro de la médula ósea, la proliferación de progenitores neutrófilos, la diferenciación, y la activación de estos, como ser el aumento de la fagocitosis, el aumento de la expresión de algunas funciones asociadas con antígenos celulares de superficie. El G-CSF no es especie específico y se ha demostrado que su uso tiene un efecto mínimo *in vivo* e *in vitro* sobre la producción de células hematopoyéticas distintas que la línea de neutrófilos.

Estudios en fase I, en los cuáles se incluyeron 96 pacientes con enfermedades malignas no mieloides, la administración de filgrastim en dosis que variaron de 1 a 70 µg/kg/día; resultó en un aumento de neutrófilos circulantes dosis dependiente, aumento que fue observado con la administración por vía intravenosa (IV), subcutánea (SC) tanto en forma diaria como en infusión continua. Con la suspensión del filgrastim, el recuento de neutrófilos vuelve a los valores basales, en la mayoría de los casos dentro de los cuatro días.

En la mayoría de los pacientes que reciben filgrastim, se ha reportado un aumento en el recuento absoluto de monocitos en forma dosis-dependiente, pero el porcentaje de éstos en el recuento diferencial permanece dentro del rango normal. Los recuentos absolutos de eosinófilos y basófilos no cambian y están dentro del rango normal luego de la administración de filgrastim. El aumento de linfocitos luego de la aplicación de filgrastim, fue reportada en algunos sujetos, normales o con diagnóstico de cáncer.

El recuento diferencial de glóbulos blancos, obtenido durante ensayos clínicos, demostró una ligera desviación hacia formas más inmaduras, con la aparición de promielocitos y mieloblastos. Además, fueron hallados un aumento en los cuerpos de Dohle y en la granulación. (p. ej. granulocitos hipersegmentados). Estos cambios, son transitorios, y no están asociados a secuelas clínicas ni necesariamente, relacionadas con infección.

FARMACOCINÉTICA

La absorción y aclaramiento de filgrastim siguen una cinética de primer orden. Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, tanto si se administra por vía IV, como SC. La administración SC de 3,45 µg/kg y 11,5 µg/kg, resultan en concentraciones de 4 y 49 ng/ml, respectivamente, dentro de 2 a 8 horas. El volumen de distribución es de aproximadamente 150 ml/kg, tanto en sujetos normales o en pacientes con cáncer.

La infusión continua IV de 20 µg/kg de filgrastim por más de 24 hs resulta en una concentración sérica media de 56 ng/ml. La vida media de eliminación sérica, es de 3,5 horas, tanto en sujetos normales como en pacientes con cáncer. El aclaramiento de filgrastim es de, aproximadamente, de 0,5 a 0,7 ml/min/kg. La administración de una dosis única, tanto sea por vía parenteral o IV, por un periodo de 14 días, dio como resultado vidas medias comparables. Las vidas medias fueron similares, tanto para la administración IV (231 minutos, luego de una dosis de 34,5 µg/kg) como para la administración SC (210 minutos, después de una dosis de 3,45 µg/kg). La infusión IV durante 24 horas de 20 µg/kg por un periodo de 11 a 20 días, produjo concentraciones séricas en la fase de meseta, que no evidenciaron acumulación de droga.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresiva.

La dosis recomendada de **Filgen®** es de 5 µg/kg/día, administrada por vía SC o en forma de infusión IV corta (de 15 a 30 minutos), diluida en una solución de dextrosa al 5 % (D/A 5%), una vez por día. Se debe obtener un hemograma con recuento de plaquetas antes del inicio del tratamiento con **Filgen®**, y, por los menos debe ser monitoreado dos veces por semana, mientras se mantenga la terapéutica. Se puede incrementar la dosis del **Filgen®** en 5 µg/kg, por cada ciclo de quimioterapia, de acuerdo a la duración y la severidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN).

Filgen® debe ser administrado por lo menos 24 horas luego de la administración de quimioterapia citotóxica. **Filgen®** no debe administrarse 24 hs antes del inicio del tratamiento citotóxico. Puede administrarse en forma diaria por más de dos semanas, hasta que el RAN sea de más de 10.000/mm³; una vez superado el nadir de neutrófilos esperable por la quimioterapia. La duración de la terapéutica depende del potencial mielosupresivo de la quimioterapia empleada. La terapéutica con filgrastim debe ser discontinuada cuando el RAN supere los 10.000/mm³. En estudios de fase III, la dosis eficaz de filgrastim se encuentra en el rango de 4 a 8 µg/kg/día.

Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea

La dosis recomendada de **Filgen®** luego de una TMO es de 10 µg/kg/día, en forma de infusión IV de 4 a 24 hs o como infusión SC continua de 24 hs. Se puede administrar dentro de las primeras 24 hs de efectuado el procedimiento.

Durante el período de recuperación de los neutrófilos, la dosis de **Filgen®**, puede ser, ajustada, de la siguiente manera:

RECuento ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS (RAN)	AJUSTE DEDOSIS
Recuento > 1.000 mm ³ por tres días consecutivos	Disminuir a 5 µg/kg/día
Recuento > 1.000 mm ³ por tres días más	Suspender Tratamiento
Disminución < 1.000 mm ³	Reiniciar 5 µg/kg/día

Si el RAN disminuye a menos de 1.000 mm³ en cualquier momento durante la aplicación de la dosis de 5 µg/kg/día, el filgrastim puede ser aumentado a 10 µg/kg/día, y después seguir los pasos mencionados arriba.

Pacientes sometidos a recolección de progenitores celulares periféricos.

La dosis recomendada de **Filgen**[®] para la movilización de progenitores de médula ósea en sangre periférica es de 10 µg/kg/día, por vía SC, tanto sea en bolo, como en infusión continua. Se recomienda que **Filgen**[®] se aplique por lo menos durante 4 días antes de la primera leucaféresis y continúe hasta la última. Aunque la duración óptima del tratamiento con filgrastim y el esquema de leucaféresis no están bien establecidos, la administración de filgrastim por 6 a 7 días con procedimientos de leucaféresis en los días 5, 6 y 7 fue hallada segura y efectiva. El recuento de neutrófilos debe ser monitoreado luego de 4 días del tratamiento con filgrastim.

Pacientes con neutropenia crónica severa

Filgen[®] puede ser administrado a aquellos pacientes con diagnóstico de neutropenia congénita, cíclica o idiopática, cuando esté definitivamente confirmada. Otras enfermedades asociadas con neutropenia deben ser descartadas.

Neutropenia congénita

La dosis recomendada de inicio es de 6 µg/kg/día, dos veces al día en forma SC.

Neutropenia cíclica o idiopática

La dosis recomendada de inicio es de 5 µg/kg/día en forma SC.

Ajuste de dosis

La administración diaria es necesaria para mantener un beneficio clínico. El recuento de neutrófilos no debe ser utilizado como único parámetro de eficacia. La dosis debe ser ajustada para cada paciente en forma individual, de acuerdo al curso clínico, como también al RAN.

En un estudio fase IV, se reportó una dosis media diaria de filgrastim de: 6 µg/kg para la neutropenia congénita; 2,1 µg/kg para la neutropenia cíclica y 1,2 µg/kg para la neutropenia idiopática. En circunstancias excepcionales, en pacientes con neutropenia congénita se requirieron dosis de filgrastim ≥100 µg/kg/día.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Filgen[®] puede administrarse por inyección SC o por infusión IV, diluido en solución de D/A 5%.

Cuando se alcanzan concentraciones entre 5 y 15 µg/ml, éste debe ser protegido de la absorción por materiales plásticos mediante la adición de albúmina humana, para llegar a una concentración final de 2 mg/ml.

Cuando se diluye en D/A 5% o D/A 5% más albúmina, el filgrastim es compatible con frascos de vidrio, PVC, bolsas de poliolefinas y jeringas de polipropileno.

No se recomienda la dilución del filgrastim a una concentración final de 5 µg/ml.

FILGRASTIM NO DEBE SER DILUIDO EN SOLUCIÓN SALINA.

CONTRAINDICACIONES

Filgen[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas derivadas de la *E. coli*, al filgrastim mismo, o a cualquier componente de la formulación.

ADVERTENCIAS

Reacciones alérgicas

Se han reportado, en pacientes tratados con filgrastim, reacciones de tipo alérgicas durante el tratamiento inicial o los subsiguientes. La probabilidad de ocurrencia es de 1 en 4.000. Estas, se caracterizan por comprometer tres sistemas del organismo: piel (rash, urticaria, edema facial), respiratorio (disnea, respiración sibilante) y cardiovascular (hipotensión, taquicardia). Algunas de las reacciones ocurren durante la exposición inicial, otras luego de la misma. Estas reacciones tienden a ocurrir durante los 30 minutos luego de la administración y son más frecuentes en pacientes que recibieron filgrastim IV. En la mayoría de los casos, estos síntomas se resuelven rápidamente, luego de la administración de antihistamínicos, esteroides, broncodilatadores y/o epinefrina. Estos síntomas pueden recurrir en más de la mitad de los pacientes que fueron reexpuestos.

Ruptura esplénica

Se han reportado, luego de la administración de filgrastim, episodios de ruptura esplénica, incluso situaciones que han sido fatales. Los pacientes que estén en tratamiento con filgrastim y refieran dolor en el flanco izquierdo u hombro ipsilateral, deberían ser evaluados por esplenomegalia o ruptura esplénica.

Síndrome de distress respiratorio del adulto

Se ha reportado el síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) en pacientes en tratamiento con filgrastim. Esto se debería al flujo de neutrófilos hacia los sitios de inflamación pulmonar. Los pacientes que estén recibiendo filgrastim y presenten fiebre, infiltrados pulmonares o distress respiratorio deberían ser evaluados para SDRA. Ante la posibilidad que se presente esta patología, debería suspenderse el filgrastim hasta la resolución del SDRA o ser discontinuado. Los pacientes deberían ser apropiadamente tratados para esta condición.

Hemorragia alveolar y hemoptisis

La hemorragia alveolar se manifiesta como infiltrados pulmonares y hemoptisis, que en situaciones requieren hospitalización. Esto se ha reportado, en voluntarios sanos que recibieron filgrastim para la movilización de progenitores de células periféricas. La hemoptisis se puede resolver luego de la discontinuación del filgrastim. El uso de filgrastim en la movilización de células periféricas, en voluntarios sanos, no es una indicación aprobada.

Anemia de células falciformes

Se ha reportado con el uso de filgrastim, en paciente con diagnóstico de anemia de células falciformes, crisis severas, y en algunos casos han resultado fatales. Solamente los médicos calificados y especializados en el tratamiento de la anemia de células falciformes, podrían prescribir filgrastim

luego de una cuidadosa consideración de los potenciales riesgos y beneficios.

Pacientes con neutropenia crónica severa

No se ha establecido la seguridad y eficacia del filgrastim en el tratamiento de la neutropenia debido a desórdenes hematopoyéticos (por ej. mielodisplasia o leucemia mieloide). Antes de iniciar la terapia, debe estar firmemente diagnosticada la NCS.

Se han comunicado episodios de síndrome mielodisplásico (SMD) y LMA, durante la historia natural de pacientes con neutropenia congénita, sin terapia con citoquinas. Se han observado anomalías citogenéticas, con transformación hacia SMD y LMA, en pacientes en tratamiento con filgrastim por NCS. Basándose en la bibliografía disponible y los estudios de vigilancia en fase IV, el riesgo de desarrollar SMD y LMA pareciera estar confinado a un grupo de pacientes con diagnóstico de neutropenia congénita. Se han asociado, anomalías citogenéticas y SMD, con el eventual desarrollo de leucemia mieloide. Son desconocidos los efectos del filgrastim sobre estas anomalías y los efectos de la administración continua en estos pacientes.

Si un paciente con NCS desarrolla anomalías citogenéticas o mielodisplasia, se debe evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de continuar la terapéutica con filgrastim.

PRECAUCIONES

Administración simultánea con quimioterapia y radioterapia

No ha sido establecida la seguridad y eficacia del filgrastim administrado en forma simultánea con quimioterapia citotóxica. Habida cuenta de la potencial sensibilidad de las células mieloides, que se dividen rápidamente, a la quimioterapia citotóxica, no se debe usar **Filgen**[®] en las 24 horas que siguen a una quimioterapia, como así tampoco en las 24 horas que la preceden.

La eficacia del tratamiento con filgrastim, no ha sido evaluada en pacientes que reciben quimioterapia que tienen un nadir tardío (por ej. nitrosoureas), o con mitomicina C, o con dosis mielosupresivas de antimetabolitos, como el 5-fluorouracilo.

No ha sido evaluada, la seguridad y eficacia del tratamiento con filgrastim, en pacientes que reciben radioterapia en forma concurrente.

El uso simultáneo de filgrastim con quimioterapia y radioterapia debería ser evitado.

Efectos potenciales sobre células malignas

El filgrastim, es un factor de crecimiento que estimula primariamente a los neutrófilos. De cualquier manera, la posibilidad que el filgrastim pueda actuar como factor de crecimiento de otros tipos tumorales no está excluida. En un estudio aleatorio, que evaluaba los efectos del filgrastim vs. placebo, en pacientes con remisión luego de la inducción en LMA, no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tasa de remisión, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

No ha sido establecida la seguridad del filgrastim en la leucemia mieloide crónica (LMC) y la mielodisplasia.

Cuando se usa el filgrastim para la movilización de progenitores de médula ósea hacia sangre periférica, células tumorales pueden ser movilizadas y de esta forma ser recolectadas por la leucaféresis. El efecto de la reinfusión de células tumorales no está del todo bien estudiado y los datos recolectados hasta el momento, no son concluyentes.

Pacientes que reciben quimioterapia mielosupresiva

Recuento de glóbulos blancos de ≥100.000 mm³ pueden ser observados aproximadamente en un 2% de los pacientes que reciben filgrastim a una dosis >5 µg/kg/día. No hay reportes de efectos adversos asociados a este nivel de leucocitos. Para evitar las potenciales complicaciones de este nivel de leucocitos, se recomienda un recuento de glóbulos blancos, por lo menos dos veces por semana, mientras dure la terapéutica.

Suspensión temprana del filgrastim

En pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora, un aumento transitorio en la cifra de neutrófilos puede verse en los dos primeros días luego del inicio de la terapéutica con filgrastim.

De todos modos, para obtener una respuesta eficaz, el tratamiento con **Filgen**[®] debe continuarse hasta que las cifras de RAN (post nadir) alcancen valores de por lo menos 10.000/mm³.

Generalmente no se recomienda, la suspensión temprana del filgrastim, antes de superar el nadir de la quimioterapia.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. No se ha determinado adecuadamente, la incidencia de anticuerpos en pacientes que reciben filgrastim. Mientras que los datos disponibles sugieren que una pequeña proporción de pacientes desarrollan anticuerpos que se unen al filgrastim, la naturaleza y especificidad de estos, no ha sido adecuadamente estudiada. La detección de anticuerpos depende, en forma muy importante, de la sensibilidad y especificidad de los ensayos y se ha comunicado que la incidencia de positividad de anticuerpos en estos, esta influenciada por varios factores, entre los que se incluyen el tiempo y el manejo de las muestras, las medicaciones concomitantes y la enfermedad de base.

Se han comunicado, en muy pocas situaciones, episodios de citopenias que fueron resultado de respuesta de anticuerpos a factores de crecimiento exógenos. Existe la posibilidad teórica que un anticuerpo contra el filgrastim reaccione en forma cruzada con el G-CSF endógeno, dando como resultado una neutropenia mediada por cuestiones inmunes. Sin embargo, esta situación no se ha reportado en estudios clínicos ni en la experiencia en fase IV. Los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad al filgrastim, pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a otras proteínas derivadas de la *E. coli*.

Vasculitis cutánea

Se ha reportado en pacientes tratados con filgrastim episodios de vasculitis cutánea. En la mayoría de los casos, la severidad fue de moderada a severa. La mayoría de estos reportes, eran de pacientes con NCS que habían recibido terapia con filgrastim por largo tiempo. Muchos pacientes pueden continuar con filgrastim luego de disminuir la dosis.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las posibles interacciones medicamentosas entre el filgrastim y otras drogas no están completamente evaluadas. Drogas que potencialmente pueden aumentar la liberación de neutrófilos, por ej. el litio, deben ser usadas con precaución.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea como respuesta a la terapia con factores de crecimiento se ha asociado con cambios en la imagen del hueso. Este punto debería ser considerado cuando se interpretan los resultados de imágenes óseas.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

No ha sido estudiado el potencial carcinogénico del filgrastim. Esta droga no produce mutaciones genéticas a nivel bacteriano, en presencia o ausencia de sistemas enzimáticos metabolizadores de drogas. En dosis superiores a 500 µg/kg, no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas, macho y hembra, o sobre la gestación de éstas.

EMBARAZO

Embarazo

Categoría C.

Estudios realizados en conejas preñadas no han demostrado efectos adversos cuando se las sometió a una dosis entre 2 a 10 veces mayores a las utilizadas en los humanos. No hay estudios adecuados en mujeres embarazadas. Sin embargo, se ha descrito el pasaje de filgrastim a través de la barrera transplacentaria, cuando fue administrado a ratas preñadas en la última parte de la gestación. Cuando se administró a mujeres embarazadas (≤30 semanas de gestación), hubo un aparente pasaje a través de placenta, cuando éste se aplicó 30 hs. antes del parto. El filgrastim debe ser usado durante el embarazo sólo si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

Fue observado, también en conejas, aumento en los abortos y embriofetalidad cuando fueron tratadas con filgrastim con una dosis de 80 µg/kg/día. Cuando se administró la misma dosis a conejas preñadas en el período de organogénesis se observó: aumento en la resorción fetal, sangrado genitourinario, anomalías en el desarrollo y disminución en el peso. No se observaron anomalías externas en fetos cuyas madres recibieron tratamiento con filgrastim a una dosis de 80 µg/kg/día. Los estudios reproductivos efectuados en ratas preñadas no evidenciaron efectos letales, teratogénicos o sobre el comportamiento, cuando el G-CSF fue administrado en forma intravenosa durante el período de organogénesis, con dosis superiores a 575 µg/kg/día.

En estudios en ratas - segmento III -, los descendientes de madres tratadas con más de 20 µg/kg/día exhibieron un retraso en la diferenciación externa (y descenso de los testículos) y un ligero retraso del crecimiento. Los descendientes de madres tratadas con 100 µg/kg/día exhibieron una disminución del peso corporal al nacer, y una ligera disminución de la tasa de supervivencia al 4º día.

LACTANCIA

No se sabe si el filgrastim es excretado por leche materna. Habida cuenta, que muchas drogas son excretadas por leche materna, éste medicamento debe ser aplicado con suma cautela en mujeres que se encuentren en período de lactancia.

USO PEDIÁTRICO

En un ensayo clínico en fase III, para evaluar la eficacia y seguridad de filgrastim en el tratamiento de la NCS, se incluyeron 120 pacientes con una edad media de 12 años. De estos, 12 fueron infantes (1 mes a 2 años de edad), 47 niños (2 a 12 años) y 9 adolescentes (12 a 16 años de edad). Existe información adicional, que fue obtenida de estudios de fase IV, donde se incluyeron pacientes de largo seguimiento en los estudios clínicos, como información adicional de pacientes que fueron incluidos en estudios de fase IV. Se incluyeron en un análisis 531 pacientes de los cuales 32 fueron infantes, 200 niños y 8 adolescentes.

En dichos estudios, se ha reportado en pacientes pediátricos, con distintos tipos de neutropenia congénita (síndrome de Kostmann, agranulocitosis congénita o síndrome de Schwachman-Diamond) el desarrollo de anomalías de citogenéticas y la transformación hacia SMD y LMA mientras recibieron en forma crónica terapia con filgrastim. Se desconoce la relación entre estos eventos y la administración de filgrastim.

Estudios de largo seguimiento - fase IV -, sugieren que el peso y altura no se ven afectados adversamente en los pacientes que recibieron terapia durante más de 5 años con filgrastim. Resultados limitados, en pacientes con un seguimiento de 1,5 años, no sugirieron alteraciones en la maduración sexual o función endócrina.

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de filgrastim en neonatos y pacientes con neutropenia autoinmune de la infancia. En el campo de la oncología, 12 pacientes con diagnóstico de neuroblastoma recibieron tratamiento con ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina y etoposido durante 6 ciclos, en forma concurrente con filgrastim. Este fue bien tolerado. No hubo reportes de esplenomegalia palpable asociada con filgrastim. Sin embargo, el evento adverso que más se reportó fue dolor músculo esquelético, que no se diferenció de la

experiencia en la población adulta.

USO GERIÁTRICO

De los 855 pacientes que fueron enrolados en ensayos clínicos en fase III - con esquema de quimioterapia que producían mielosupresión -, y contra placebo, 323 tenían una edad ≥ de 65 años y 22 pacientes 75 o más años. No se reportaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia, cuando se compararon contra sujetos más jóvenes.

Otros ensayos clínicos con filgrastim (TMO, movilización de células madres periféricas, NCS) no incluyeron un suficiente número de pacientes de 65 o más años, para determinar si los sujetos mayores responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresiva

En trabajos realizados en más de 350 pacientes que recibieron filgrastim luego de quimioterapia citotóxica no mielosupresiva, la mayoría de las reacciones adversas pueden ser secundarias a la enfermedad de base o a la quimioterapia. En estudios de fase II o III, el dolor óseo, fue reportado en un 24% de los pacientes. Este fue de moderado a severo, pudiendo ser controlado en la mayoría de los casos con antiinflamatorios no esteroides. En algunas situaciones se requirió el uso de analgésicos narcóticos. La frecuencia es mayor con dosis elevadas, 20 a 100 µg/kg/día en forma IV, siendo menor en pacientes tratados en forma SC, y con dosis menores. En estudios aleatorios, doble ciego, con filgrastim (dosis=4 a 8 µg/kg/día), luego de quimioterapia, en enfermos con cáncer de pulmón de células pequeñas, fueron observados los siguientes efectos adversos, (expresado en porcentajes).

Evento	FILGRASTIM	PLACEBO
	N = 384 ciclos	N = 257 ciclos
Náuseas / vómitos	57	64
Dolor óseo	22	11
Alopecia	18	27
Diarrea	14	23
Neutropenia febril	13	35
Mucositis	12	20
Fiebre	12	11
Fatiga	11	16
Anorexia	9	11
Disnea	9	11
Cefalea	7	9
Tos	6	8
Rash cutáneo	6	9
Dolor torácico	5	6
Xerostomía	5	9
Estomatitis	5	10
Constipación	5	10
Dolor (inespecífico)	2	7
Debilidad general	4	7

En este estudio no hubo efectos adversos serios, con compromiso vital y reacciones adversas fatales atribuidas a la terapia con filgrastim. Además, no hubo reportes de síntomas similares a la gripe, pleuritis, pericarditis u otras reacciones sistémicas mayores relacionadas al filgrastim.

Se ha comunicado aumento en los valores de ácido úrico, láctico deshidrogenasa y fosfatasa alcalina, entre un 27% a 58%, siendo éstos de leves a moderados. Fue reportada hipotensión transitoria (<90/60 mmHg), que no requirió tratamiento clínico, en 7 de 176 pacientes (estudios en fase III). Se informaron eventos cardíacos, (infarto de miocardio y arritmias), en 1 de 375 pacientes. No se evidenciaron interacciones del filgrastim con otras drogas en el curso de estos ensayos clínicos.

No hay evidencia de aparición de anticuerpos que disminuyan la respuesta al filgrastim en pacientes, incluso en aquellos que recibieron filgrastim diario, cerca de dos años.

Pacientes con leucemia mielóide aguda

Estudios randomizados en fase III, (filgrastim vs. placebo) postquimioterapia, la frecuencia de efectos adversos reportados fue similar en ambos grupos, salvo que, en el grupo de filgrastim fue mayor la frecuencia de petequias con 17% vs. 14%. epistaxis 9% vs. 5%, reacciones transfusionales 10% vs. 5%. No se informaron diferencias significativas en la frecuencia de estos eventos.

Se reportó una similar cantidad de muertes entre ambos grupos de terapia, durante la fase de inducción, 25 en el grupo de filgrastim vs. 27 en la rama placebo. Las causas primarias de muerte fueron infección (9 vs. 18); persistencia de enfermedad (7 vs. 5) y hemorragia (6 vs. 3). De todas las causas de muerte por hemorragia, 5 secundarias a hemorragia cerebral fueron reportadas en el grupo de filgrastim y 1 en la rama placebo. Otros eventos serios hemorrágicos, pero no fatales, fueron: tracto respiratorio (4 vs. 1), piel (4 vs. 4); tracto gastrointestinal (2 vs. 2); tracto urinario (1 vs. 1), ocular (1 vs. 0) y otros sitios no especificados (2 vs. 1). Se comunicó que 19 pacientes (7%) en el grupo de filgrastim y 5 en la rama placebo (2%), experimentaron eventos hemorrágicos severos o fatales. De todas maneras, los eventos hemorrágicos fueron reportados con similar frecuencia entre ambos grupos (40% vs. 38%). El tiempo de la transfusión de plaquetas y el número de plaquetas transfundidas fue similar entre ambos grupos.

Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea

En ensayos clínicos, los efectos adversos reportados son similares a los que ocurren en pacientes sometidos a terapia mieloablative. Los efectos adversos reportados más frecuentemente, tanto en el grupo control como en los tratados con filgrastim, fueron: estomatitis, náuseas y vómitos, los

cuales fueron de leve a moderados.

Un estudio aleatorio filgrastim vs. placebo mostró: náuseas (10% vs. 4%), vómitos (7% vs. 3%), hipertensión (4% vs. 0%), rash (12% vs. 10%), y peritonitis (2% vs. 0%). Ninguno de estos eventos, reportados por el investigador, fueron relacionados con filgrastim. Se comunicó, un episodio de eritema nodoso (moderadamente severo) que a juicio del investigador podría estar relacionado con filgrastim.

De manera general, los efectos adversos que han sido observados en ensayos no aleatorios son similares a los que fueron comunicados en ensayos clínicos aleatorizados, estos ocurren en una minoría de pacientes y fueron generalmente de leves a moderados. En un ensayo clínico (N=45), se reportaron 3 eventos adversos, que a criterio del investigador estarían relacionados con el filgrastim: 2 casos fueron de insuficiencia renal y el otro síndrome de pérdida capilar. La relación entre los eventos y el filgrastim permanece sin aclarar, ya que estos ocurrieron en pacientes con infecciones clínicamente documentadas (cultivos positivos) y sepsis, quienes también recibieron tratamiento con antibióticos y antifúngicos, los que también eran potencialmente nefrotóxicos.

Pacientes sometidos a recolección de progenitores celulares periféricos

El filgrastim es bien tolerado, siendo los síntomas musculoesqueléticos los reportados con mayor frecuencia (44%). La intensidad fue de leve a moderada. Este síntoma fue predominantemente dolor óseo medular (33%). Se reportó cefalea en un 7%, aumento transitorio en la fosfatasa alcalina en un 21% a quienes se les determinaron los parámetros bioquímicos. Estos cambios fueron de leves a moderados.

Todos los pacientes tuvieron un aumento en el recuento de neutrófilos durante la movilización, consistente con los efectos biológicos del filgrastim. Dos pacientes tuvieron un recuento de glóbulos blancos >100.000/mm³. No se reportaron secuelas asociadas con algún grado de leucocitosis.

El 65% de los enfermos presentó anemia entre leve y moderada; un 97%, plaquetopenia y 5 pacientes tuvieron sus recuentos plaquetarios <50.000/mm³ (dichos efectos también son reportados como secundarios a leucaféresis). De todas maneras, la posibilidad de que la movilización con filgrastim pueda contribuir a la anemia o trombocitopenia, no ha sido descartada.

Pacientes con neutropenia crónica severa

El dolor óseo, de intensidad leve a moderada, tuvo una frecuencia del 33%, siendo controlado con analgésicos no narcóticos. También, se han reportado dolores musculoesqueléticos generalizados, en pacientes tratados con filgrastim. Se ha comunicado, en un 30% de los pacientes, esplenomegalia palpable. Sin embargo, dolor abdominal o en flanco, se reportó en un 12% de las esplenomegalias palpables, junto con plaquetopenia (<50.000/mm³). Menos del 3% fue sometido a cirugía - esplenectomía -, y la mayoría de estos tenían antecedentes de esplenomegalia. Se informó, en un 6% de los pacientes, la mayoría con antecedentes de trombocitopenia, la aparición de la misma (<50.000/mm³). En la mayoría de los casos, la trombocitopenia fue manejada con disminución o interrupción del filgrastim. En un 5% de los pacientes, los valores de plaquetas se ubicaron entre 50.000 y 100.000 cel/mm³. No se reportaron secuelas hemorrágicas severas en este tipo de pacientes. Se comunicó un 15% de epistaxis, pero esta estuvo relacionada con plaquetopenia en un 2% de los pacientes. Se reportó anemia en un 10% de los pacientes, pero en la mayoría de los sujetos la causa aparente podría ser las frecuentes flebotomías, enfermedad crónica o medicaciones concomitantes. Otros eventos adversos infrecuentes y posiblemente relacionados con filgrastim fueron: reacción en el sitio de inyección, rash, hepatomegalia, artralgias, osteoporosis, vasculitis cutánea, hematuria/proteinuria, alopecia y exacerbación de algunos desórdenes de la piel (psoriasis).

Se observaron en pacientes tratados con filgrastim, anomalías citogenéticas, transformación hacia SMD y LMA. Datos de farmacovigilancia, sugieren que el riesgo de desarrollar SMD y LMA parece estar confinado a pacientes con neutropenia congénita. El riesgo acumulativo de desarrollar leucemia o SMD al final del octavo año de tratamiento con filgrastim en un paciente con neutropenia congénita fue del 16,5% (95% IC=9,8%, 23,3%). Esto representa una tasa anual de aproximadamente un 2%. Las anomalías cromosómicas, ocurren, con mayor frecuencia en el cromosoma 7. No se sabe, si el desarrollo de estas anomalías citogenéticas, SMD y LMA, se relacionan a la administración diaria de filgrastim o a la historia natural de la neutropenia congénita. Se desconoce, si la tasa de conversión en pacientes que no reciben filgrastim, es diferente de aquellos pacientes que sí lo reciben. Se recomienda un monitoreo de rutina. En pacientes con neutropenia congénita, además, se sugieren evaluaciones anuales de médula ósea y citogenética.

Experiencia en fase IV

Estas reacciones se reportaron de manera voluntaria y desde una población de tamaño incierto: Ruptura esplénica, SDRA, hemoptisis y hemorragia alveolar, crisis en anemia falciforme, vasculitis cutánea y síndrome de Sweet.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se deberá evitar el riesgo potencial de una excesiva leucocitosis en aquellos pacientes que reciben filgrastim como tratamiento adyuvante a la quimioterapia. Por esto se aconseja, la suspensión del tratamiento cuando el recuento de leucocitos sobrepasa las 10.000 células/mm³. Recuentos por encima de 10.000 células/mm³, no han demostrado ningún beneficio clínico adicional.

No ha sido determinada la dosis máxima tolerada de filgrastim. Si bien su eficacia ha sido demostrada a dosis que oscilan en-

tre 4 a 8 µg/kg/día. Sin embargo algunos pacientes han recibido dosis mayores (138 µg/kg/día), sin la aparición de efectos tóxicos, aunque existe un amesamiento de la curva dosis respuesta por encima de dosis diarias superiores a 10 µg/kg/día.

Se han reportado pacientes que habían recibido filgrastim en ensayos clínicos, quienes tuvieron recuentos mayores a 100.000 células/mm³, pero no hubo reportes de efectos clínicos adversos.

En aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer, que habían sido tratados con filgrastim, con la suspensión de este se observó una disminución del 50% entre el primer o segundo día, y entre uno a siete días se retornó a los niveles pretratamiento. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Frasco ampolla y/o jeringas prellenadas con 30 MUI de **Filgen**[®] en 1 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos ampolla y/o jeringas prellenadas cada uno.

Frasco ampolla y/o jeringa prellenada con 48 MUI de **Filgen**[®] en 1,6 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos ampolla y/o jeringas prellenadas cada uno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar. NO AGITAR LA AMPOLLA. Antes de la aplicación, **Filgen**[®], deberá alcanzar temperatura ambiente y podrá permanecer en esa condición durante 24 horas. Cualquier frasco que permanezca por más de 24 horas a temperatura ambiente, deberá ser descartado. Se deberá inspeccionar desde el punto de vista visual al preparado, para descartar la presencia de cualquier materia particulada o decoloración antes de la aplicación.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:

ANMAT responde

0800-333-1234.

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Estados Unidos 5105, El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 49074.

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 2193/2010

Código: 210PRF

Fecha de última revisión: Noviembre 2018



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com