

Fiprima®

Filgrastim 30 MU/0,5 mL

Factor estimulador de colonias de granulocitos humanos metionil recombinante no glucosilado
Solución Inyectable

FORMAS FARMACÉUTICAS Y PRESENTACIONES:

PRESENTACIONES

Embalajes con 1, 2, 5, 6 o 10 jeringas rellenas con 0,5 mL de solución inyectable conteniendo 30 millones de unidades (MU) o 300 µg de filgrastim (G-CSF).

VIA SUBCUTANEA O INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSICIÓN:

Cada jeringa rellena contiene:

filgrastim.....0,63mg/mL*

*(30 MU/0,5 mL)

excipientes** c.s.p. 0,5 mL

**Excipientes: ácido acético glacial, acetato de sodio trihidratado, sorbitol, polisorbato 80 y agua para inyección.

INFORMACIONES TÉCNICAS A LOS PROFESIONALES DE SALUD

1. INDICACIONES

Filgrastim está indicada para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en pacientes con neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia citotóxica establecida.

Filgrastim está indicada para reducción de la duración de la neutropenia y sus secuelas clínicas en pacientes sometidos a la terapia mieloablactiva seguida de trasplante de médula ósea.

2. RESULTADOS DE EFICACIA

Se realizó un estudio de fase III, de no inferioridad, randomizado, multicéntrico y abierto, en pacientes portadoras de cáncer de mama con indicación de quimioterapia en dosis plena (esquemas TAC: docetaxel 75 mg/m², doxorrubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m²; o AT: docetaxel 75 mg/m² y doxorrubicina 60 mg/m²). El resultado primario fue tasa de neutropenia de grado 4 después del primer ciclo de quimioterapia. Los resultados secundarios fueron tasa de neutropenia febril, tasa de neutropenia de cualquier grado, duración de la neutropenia de grado 4, frecuencia de eventos adversos y de alteraciones laboratoriales. El análisis primario de eficacia demostró la no inferioridad de Filgrastim en relación al producto biológico comparador. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en relación a la tasa de neutropenia de grado 4 después del primer ciclo de quimioterapia. La incidencia de la neutropenia de grado 4 fue de 51,16% en el grupo que recibió Filgrastim y de 51,19% en el grupo que recibió el producto biológico comparador¹ (p=0,9971). El conteo del número de leucocitos hecho entre el primer y el décimo día del estudio demuestra la evolución del comportamiento leucocitario. La curva de recuperación de los neutrófilos puede ser visualizada en el gráfico de la Figura 1. En relación a los resultados secundarios y el análisis de seguridad, los dos tratamientos del estudio se mostraron semejantes. La tasa de neutropenia febril fue definida como la razón entre el número de pacientes que presentaron neutropenia febril y el número total de pacientes en cada grupo del estudio. La tasa de neutropenia febril fue de 3,67% en el grupo que recibió Filgrastim y de 2,78% en el grupo que recibió el producto biológico comparador¹ (p=0,710). La tasa de neutropenia de cualquier

grado fue definida como la razón entre el número de pacientes que presentaron neutropenia de cualquier grado [1 a 5] y el número total de pacientes en cada grupo del estudio. La tasa de neutropenia de cualquier grado fue de 90,8% en el grupo que recibió Filgrastim y de 86,1% en el grupo que recibió el producto biológico comparador¹ ($p=0,2768$).

La comparación de los dos grupos de tratamiento en relación a la duración de la neutropenia de grado 4 no mostró diferencia estadísticamente significativa entre la duración de la neutropenia y el filgrastim utilizado ($p=0,5436$).

Considerando la duración de neutropenia hasta 2 días, la tasa de duración de la neutropenia de grado 4 fue de 89,1% en el grupo que recibió Filgrastim y de 92,9% en el grupo que recibió el producto biológico comparador¹. En el análisis de la tasa de duración de la neutropenia de grado 4 entre 2 y 4 días, los números fueron 10,9% en el grupo que recibió Filgrastim y de 7,1% en el grupo que recibió el producto biológico comparador¹. En la población de seguridad, 206 pacientes tuvieron registro de evento adverso leve y moderado durante el estudio, siendo 94,4% del brazo Filgrastim y 95,5% en el grupo que recibió el producto biológico comparador. Los registros de neutropenia no fueron contabilizados como eventos adversos, una vez que neutropenia era desfecho del estudio y fue, por lo tanto, analizada separadamente en los análisis de eficacia.

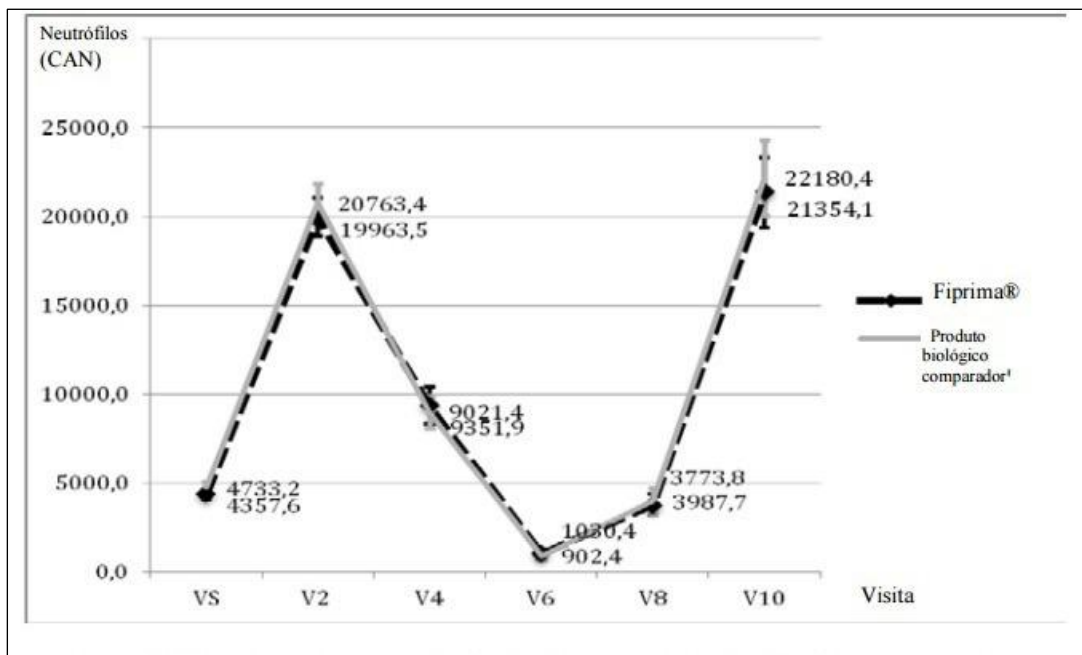


Figura 1: Perfiles medios ($\pm$ DP) del conteo absoluto de neutrófilos (CAN) en respuesta la administración subcutánea del producto biológico comparador¹ y Filgrastim (Eurofarma) durante el primer ciclo de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

Referencia: Estudio de Fase III de No Inferioridad Comparando Dos Preparaciones de Filgrastima en la Prevención de Neutropenia Inducida por Quimioterapia en Cáncer de Mama. Datos internos.

¹Producto biológico comparador (medicamento comparador) - Granulokine®, fabricado por Productos Roche Químicos y Farmacéuticos S.A., registrado en la ANVISA bajo n° 1.0100.0541.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

El factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) es una glicoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Filgrastim (r-metHuG-CSF), la sustancia activa de Filgrastim, es la proteína G-CSF recombinante humana altamente

purificada, no glucosilada, producida en laboratorio a través de una cepa de *Escherichia coli* manipulada genéticamente mediante la inclusión de un gen para el factor estimulador de colonias de granulocitos. Filgrastim provoca un aumento evidente en el conteo de neutrófilos en la sangre periférica en veinticuatro horas, con elevaciones mínimas de los monocitos. En algunos pacientes con neutropenia crónica severa, puede inducir a un leve aumento en el número de eosinófilos e basófilos circulantes y, algunos de estos pacientes pueden también presentar eosinofilia o basofilia anterior al tratamiento. El aumento del conteo de los neutrófilos es dosis-dependiente en la dosis recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta al filgrastim presentan función normal o aumentada como demostrado en pruebas de función quimiotáctica y fagocitaria.

Farmacocinética

Después administración subcutánea, filgrastim es rápidamente absorbido y el pico de la concentración sérica es alcanzado de 2 a 8 horas después a aplicación. El promedio de eliminación después de la administración intravenosa o subcutánea es de, normalmente, 2 a 4 horas. Depuración y promedio son dependientes de la dosis y del conteo de neutrófilos.

Cuando la depuración mediada por neutrófilos está saturada por concentraciones elevadas de filgrastim o disminuida por la neutropenia, la vía de la depuración lineal predomina, y la farmacocinética parece lineal. La biodisponibilidad absoluta después administración de filgrastim vía subcutánea es estimada en 62% para una dosis de 375 µg y 72% para una dosis de 750 µg. Después discontinuación de la dosis, concentraciones de filgrastim disminuyen hasta llegar a concentraciones endógenas dentro de 24 horas.

Disminución en la concentración sérica de filgrastim es evidenciada después de aplicaciones múltiples en pacientes saludables y en pacientes con cáncer, antes de quimioterapia. Este aumento de la depuración de filgrastim es dosis dependiente y la magnitud del aumento parece estar íntimamente relacionada al grado de neutrofilia en los receptores, lo que es consistente al aumento de la depuración de neutrófilos por el aumento de su cantidad. En pacientes recibiendo filgrastim después de la quimioterapia, la concentración sérica es mantenida en un plató hasta el principio de la recuperación del número de neutrófilos.

Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica del filgrastim, sea administrado por vía intravenosa o subcutánea. Después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas, concentraciones séricas superiores de 10 ng/mL fueron mantenidas por 8 a 16 horas, con picos séricos de concentración de 118 ng/mL. El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 mL/kg.

La depuración del filgrastim mostró seguir la farmacocinética de primera orden después administración subcutánea e intravenosa. El promedio de vida de eliminación sérica de filgrastim es de aproximadamente 3,5 horas con velocidad de depuración de aproximadamente 0,6 mL/kg/min. La infusión continua de filgrastim por un período de hasta 28 días, en pacientes recuperándose de trasplante autólogo de médula ósea, no resultó en evidencia de acumulación de la droga y los promedios de vida de eliminación fueron comparables.

Seguridad preclínica:

Carcinogenicidad

El potencial de carcinogenicidad de Filgrastim no fue estudiado. Filgrastim no indujo mutaciones genéticas en bacterias, tanto en la presencia como en la ausencia de un sistema enzimático metabolizador del medicamento. Se demostró que ciertas células malignas expresan receptores para el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). La posibilidad de que filgrastim pueda actuar como factor de crecimiento de algún tipo de tumor no puede ser excluida.

Comprometimiento de la fertilidad

No fue observado efecto de filgrastim sobre la fertilidad de ratones (machos o hembras) ni sobre el embarazo en dosis de hasta 500 µg/kg.

Teratogenicidad

No hay evidencias, a partir de estudios realizados en ratones y conejos, de que filgrastim sea teratogénico. Aumento en la incidencia de la pérdida embrionaria fue observado en conejos, pero no fue observada ninguna malformación.

Toxicidad aguda

Filgrastim fue sometido a pruebas de toxicidad aguda. El objetivo del estudio fue obtener informaciones sobre posibles efectos adversos de Filgrastim administrado en dosis aguda (10 veces mayor que la mayor dosis usada para humanos) en dos vías, subcutánea y endovenosa. Fueron usados 48 ratones del linaje Wistar (*Rattus norvegicus*).

La administración no causó muerte en ninguno de los animales y no fueron observadas alteraciones macroscópicas o histológicas. Dos estudios de toxicidad crónica fueron realizados. Los resultados confirmaron la seguridad de Filgrastim en concentraciones hasta 100 veces mayores que las dosis clínicas. La actividad de los neutrófilos producidos por Filgrastim se mostró normal.

4. CONTRAINDICACIONES

Filgrastim no debe ser administrada en pacientes con conocida hipersensibilidad al producto o a sus componentes. Filgrastim no debe ser administrado en pacientes portadores de neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) con citogenética anormal. Filgrastim no debe ser utilizado para aumentar la dosis de terapia citotóxica además del régimen establecido.

Este medicamento es contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

Categoría C de riesgo en el embarazo: Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No fueron estudiados los efectos de Filgrastim en pacientes con reducción sustancial de los progenitores mieloides.

Filgrastim actúa primariamente en los precursores neutrófilos para ejercer su efecto en el aumento del número de los neutrófilos. Por lo tanto, en pacientes con reducción de precursores (en los casos tratados con radioterapia extensa o quimioterapia o aquellos con infiltración en la médula ósea por tumor) la respuesta neutrófila puede estar disminuida.

El tamaño del bazo debe ser cuidadosamente monitoreado (por ejemplo, a través de examen clínico y ecográfico).

Casos de ruptura esplénica fueron reportados con poca frecuencia después de la administración de filgrastim, siendo que algunos de estos casos fueron fatales.

Se recomienda atención médica especial en pacientes con anemia falciforme, una vez que crisis de falcemia pueden ocurrir en pacientes falciformes en uso de filgrastim. Algunos casos fueron relatados como fatales. Es de extrema importancia la evaluación cuidadosa de los potenciales riesgos y beneficios.

Trombocitopenia fue frecuentemente relatada en pacientes recibiendo filgrastim. El conteo de plaquetas debe ser cuidadosamente monitoreado.

El efecto de Filgrastim en la enfermedad del injerto contra huésped (GvHD) no fue definido.

El monitoreo de la densidad ósea puede ser indicado a los pacientes portadores de enfermedades osteoporóticas subyacentes sometidos a la terapéutica con Filgrastim por más de 6 meses.

Filgrastim contiene sorbitol como excipiente. En los casos raros de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFI), este medicamento no debe ser utilizado.

El inicio de señales pulmonares (como tos, fiebre y disnea), en asociación a señales radiológicas de infiltrados pulmonares y deterioración de la función pulmonar, puede corresponder a señales preliminares del síndrome de la angustia respiratoria do adulto (SARA). En tales circunstancias, el uso de Filgrastim debe ser discontinuado y un tratamiento apropiado debe ser instituido.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulador de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento de células mieloides in vitro, y efectos semejantes pueden ser observados en algunas células no mieloides in vitro. La seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con mielodisplasia, leucemia mieloide aguda o leucemia mieloide crónica no fueron establecidas. Por lo tanto, debido a la posibilidad de crecimiento tumoral, Filgrastim debe ser administrado con extrema cautela en cualquier condición maligna con características mieloides. Estudios clínicos no establecieron todavía si Filgrastim influencia la progresión de síndromes mielodisplásicos para leucemia mieloide aguda. Siendo así, extrema cautela debe ser tomada al administrarse Filgrastim en cualquier condición mieloide premaligna. Se debe tener particular atención para distinguir el diagnóstico de transformación blástica de la leucemia mieloide crónica del cuadro de leucemia mieloide aguda.

En virtud de la existencia limitada de datos de eficacia y seguridad en pacientes con LMA secundaria Filgrastim debe ser administrado con cautela en estos pacientes. La seguridad y la eficacia de la administración de Filgrastim en pacientes con LMA de nuevo, con edad < 55 años y citogenética favorable [t(8;21), t(15;17) e inv(16)] no fueron establecidas.

En pacientes recibiendo quimioterapia citotóxica

Leucocitosis

Conteo de leucocitos $\geq 100.000/\text{mm}^3$ fue observado en menos de 5% de los pacientes recibiendo filgrastim en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). No fueron relatados efectos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. No obstante, debido a los riesgos potenciales asociados a la leucocitosis severa, conteos de leucocitos deben ser realizados a intervalos regulares durante la terapéutica con Filgrastim. Si el conteo leucocitario excede los 50.000/mm³ después del nadir esperado, Filgrastim debe ser inmediatamente discontinuado.

Riesgos asociados con altas dosis de quimioterapia

Cuidado especial debe ser tomado al tratarse de pacientes con quimioterapia de altas dosis visto que una mejor resolución tumoral no ha sido demostrada; dosis altas de agentes quimioterápicos pueden llevar a un aumento de toxicidad, incluyendo efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consultar información sobre prescripción específica de los agentes quimioterápicos utilizados). O tratamiento con Filgrastim no excluye la posibilidad de trombocitopenia y anemia por la quimioterapia mielosupresora. En estos pacientes, debido a la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (por ejemplo, dosis completas del esquema prescripto), existe mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Es recomendado el monitoreo periódico del hematocrito y del conteo de plaquetas. Cautela especial debe ser adoptada durante la administración de quimioterápicos, conocidamente trombocitopénicos aislados o en asociación.

No fueron realizados estudios con Filgrastim en pacientes con perjuicio severo de las funciones hepática y renal. Por lo tanto, su uso en pacientes de estos grupos puede no ser recomendado.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos con filgrastim incluyeron pequeño número de pacientes ancianos. Estudios especiales no fueron realizados en este grupo y, por lo tanto, recomendaciones específicas de dosificación no pueden ser hechas.

Uso en niños

No fueron establecidas seguridad y eficacia de Filgrastim en niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

No fueron relatados efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas.

Gestación y lactancia

Categoría de riesgo en el embarazo: C

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano dentista.

La seguridad de Filgrastim no fue establecida en gestantes. Hay relatos en la literatura en que fue demostrado el pasaje transplacentario de filgrastim en gestantes. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Durante la gestación, el posible riesgo del uso de Filgrastim para el feto debe ser evaluado en relación a los beneficios terapéuticos esperados. No se tiene conocimiento de la excreción de Filgrastim en la leche materna. No es recomendado el uso de Filgrastim en lactantes. Hasta el momento, no hay informaciones de que Filgrastim pueda causar doping.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La seguridad y eficacia de Filgrastim administrado en el mismo día de la quimioterapia citotóxica mielosupresora no fueron establecidas. Teniendo en vista la sensibilidad de las células mieloides de rápida división a la quimioterapia citotóxica mielosupresora, el uso de Filgrastim no es recomendado en el período de 24 horas antes hasta 24 horas subsecuentes a la quimioterapia. Evidencia preliminar a partir de un número pequeño de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-fluorouracil indica que la severidad de la neutropenia puede ser exacerbada.

No fueron investigadas posibles interacciones de filgrastim con otros factores de crecimiento hematopoyéticos y con citocinas. Considerando que el litio promueve la liberación de neutrófilos, su uso puede potencializar el efecto de Filgrastim. No obstante, esta interacción no haya sido formalmente investigada, no hay evidencias de que sea perjudicial.

La actividad hematopoyética aumentada de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento ha sido asociada a alteraciones temporarias de imágenes óseas, lo que debe ser considerado en la interpretación de los resultados de exámenes de imagen.

7. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO

Filgrastim debe ser almacenada bajo refrigeración, entre 2°C y 8°C y protegido de la luz. El producto debe ser mantenido siempre dentro de su embalaje secundario hasta el momento del uso.

Filgrastim no puede ser congelado (temperatura de congelamiento del producto: -11°C). Después de su dilución, mantener bajo refrigeración entre 2°C y 8°C por hasta 24 horas. Soluciones diluidas de Filgrastim no deben ser preparadas más de 24 horas antes de la administración.

Número de lote y fechas de fabricación y validez: vea embalaje.

No use medicamento con el plazo de validez vencido.

Guárdelo en su embalaje original.

Filgrastim es una solución límpida, incolora a levemente amarillenta y exenta de partículas visibles.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

8. POSOLOGIA Y MODO DE USO

Filgrastim debe ser administrado en inyección subcutánea diaria o en infusión intravenosa diaria diluida (vea ítem "dilución"). Antes de la administración, la solución debe ser inspeccionada respecto a la presencia de partículas visibles. La solución debe ser inyectada apenas si se encuentra de incolora a levemente amarillenta y exenta de partículas visibles. Evite agitar vigorosamente.

Filgrastim en jeringa rellena es para uso único.

DILUCIÓN

Si es necesario, Filgrastim puede ser diluido en solución glucosada a 5%. Para aquellos pacientes tratados con Filgrastim diluido a una concentración entre 0,5 MU/mL (5 µg/mL) y 1,5 MU/mL (15 µg/mL), se debe agregar albumina sérica humana para protección de la adsorción

de materiales como plásticos hasta la concentración final de 2 mg/mL. Por ejemplo, para el volumen de inyección final de 20 mL, dosis totales de Fiprima® inferiores a 30 MU (300 µg) deben ser administradas con 0,2 mL de solución de albumina humana a 20%. Diluciones a una concentración final inferior a 5 µg/mL no son recomendadas en ninguna eventualidad.

Incompatibilidades

Filgrastim no debe ser diluido en soluciones salinas (suero fisiológico). Filgrastim diluido puede ser adsorbido en materiales plásticos o vidrios. No obstante, cuando diluido correctamente, Filgrastim es compatible con vidrio y una variedad de materiales plásticos, incluyendo PVC, poliolefina (copolímero del polipropileno y polietileno) y polipropileno.

POSOLÓGIA

Quimioterapia citotóxica establecida

La dosis recomendada de Filgrastim es de 0,5 MU/kg/día (5 µg/kg/día). La primera dosis de Filgrastim no debe ser administrada en menos de 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Filgrastim debe ser administrado en inyección subcutánea diaria o en infusión endovenosa diaria, diluida en solución glucosada a 5%, durante 30 minutos (vea "Dilución"). La administración diaria de Filgrastim debe continuar hasta que el nadir esperado de neutrófilos sea sobrepasado y el conteo de los neutrófilos haya retornado a valores normales. Se espera que la duración del tratamiento necesario para rellenar estos criterios sea de hasta 14 días, dependiendo del tipo, dosis y esquema quimioterápico citotóxico utilizados. En pacientes bajo quimioterapia citotóxica, una elevación transitoria del conteo de neutrófilos es típicamente observada 1 a 2 días después iniciada la terapéutica con Filgrastim. La discontinuación prematura de la terapéutica con Filgrastim, antes del período del nadir neutrofílico esperado, no es recomendada. Pacientes tratados con terapia mieloablactiva seguida de trasplante de la médula ósea. La dosis inicial recomendada de Filgrastim es de 1,0 MU/kg/día (10 µg/kg/día) administrada en 30 minutos o 24 horas por infusión endovenosa, o 1,0 MU/kg/día (10 µg/kg/día) administrada en 24 horas, de manera continua, por vía subcutánea. Filgrastim debe ser diluida en 20 mL de solución glucosada a 5% (vea ítem "dilución"). La primera dosis de Filgrastim no debe ser administrada en las 24 horas siguientes a la quimioterapia citotóxica, pero sí dentro de las 24 horas después de la infusión de la médula ósea. La eficacia y la seguridad de la administración de Filgrastim por más 28 días todavía no fueron establecidas. Una vez sobrepasado el nadir neutrofílico, la dosis diaria de Filgrastim debe ser titulada de acuerdo con la respuesta neutrófila, como sigue:

Conteo de neutrófilos	Ajuste de la dosis de Filgrastim ^R
> 1,0 X 10 ⁹ /L por 3 días consecutivos	Reducir para 0,5 MU/kg/día
Si el CAN permanece > 1,0 X 10 ⁹ /L por más 3 días consecutivos	Descontinuar Filgrastim ^R

CAN= Conteo absoluto de neutrófilos

Si el CAN disminuye para <1,0 x 10⁹/L durante el período de tratamiento, la dosis de Filgrastim debe ser reescalada de acuerdo con las etapas arriba. Filgrastim viene demostrando eficacia y buena tolerancia en este contexto en dosis de hasta 70 µg/kg/día.

Instrucciones especiales de dosificaciones

Ancianos: estudios clínicos con filgrastim incluyeron número pequeño de pacientes ancianos, pero estudios especiales no fueron realizados en este grupo, por lo tanto, recomendaciones específicas de dosificación no pueden ser hechas.

9. REACCIONES ADVERSAS

En pacientes con cáncer

Las reacciones adversas relatadas a continuación fueron obtenidas de datos de estudios clínicos publicados y han sido observadas en pacientes en utilización de filgrastim. En estudios clínicos randomizados, placebos controlados, filgrastim no aumentó la incidencia de los eventos clínicos adversos asociados a la quimioterapia citotóxica. Los eventos adversos son

relatados con igual frecuencia en pacientes tratados con filgrastim y quimioterapia o placebo y quimioterapia e incluyeron náusea y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, rash cutáneo, dolor torácico, debilidad generalizada, dolor de garganta, obstipación y dolor inespecífico. Síntomas sugestivos de reacciones tipo alérgicas han sido reportados y aproximadamente mitad de estos casos estaba relacionado con la dosis inicial. En general, los relatos fueron más comunes después de la administración intravenosa. En algunos casos, la retomada de la medicación resultó por resultado de los síntomas. La administración de filgrastim en las dosis recomendadas está frecuentemente asociada con dolor musculoesquelético, específicamente en huesos medulares.

En general, el dolor es discreto o moderado (10%), pero ocasionalmente severo (3%), y es generalmente controlado con analgésicos comunes. Efectos adversos menos frecuentes incluyeron anomalías urinarias (predominantemente disuria leve o moderada). Hipotensión transitoria, sin necesidad de tratamiento clínico, fue ocasionalmente relatada. Disturbios vasculares (por ejemplo, enfermedad venooclusiva y disturbios del volumen hídrico) fueron ocasionalmente relatados en pacientes sometidos a la quimioterapia de altas dosis pos trasplante autólogo de médula ósea. La asociación causal con filgrastim no fue establecida. Fueron relatados casos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. El mecanismo de vasculitis en pacientes recibiendo filgrastim es desconocido. La ocurrencia de Síndrome de Sweet (dermatitis febril aguda) fue ocasionalmente relatada. Exacerbación de artritis reumatoide fue observada en casos individuales.

Fueron relatados eventos adversos pulmonares raros, incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar e infiltrado pulmonar en algunos casos, como resultado de insuficiencia respiratoria o síndrome de angustia respiratoria del adulto (SARA), que puede ser fatal. Elevaciones leves o moderadas, dosis dependientes y reversibles de ácido úrico, fosfatasa alcalina, gama glutamil transferasa (GGT) y deshidrogenasa láctica (DHL) pueden ocurrir con frecuencia.

La tabla a continuación presenta la frecuencia de las reacciones adversas observadas en pacientes con cáncer sometidos a la quimioterapia citotóxica:

Frecuencia	Clase de Sistemas y Órganos	Efecto adverso
Muy común (> 10%)	Disturbio gastrointestinal	Náusea Vómito
	Hepatobiliar	Aumento GGT
	Metabolismo y Nutrición	Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento DHL Aumento del ácido úrico
Común (1 – 10%)	Disturbios generales y condiciones del local de administración	Fatiga Debilidad generalizada Inflamación de la mucosa
	Disturbio del sistema nervioso	Dolor de cabeza
	Disturbio gastrointestinal	Constipación Diarrea
	Disturbio metabólicos y nutricionales	Anorexia
	Disturbio musculoesquelético	Dolor torácico Dolor musculoesquelético
	Disturbios respiratorios	Tos Faringitis
	Disturbios del tejido subcutáneo y de la piel	Alopecia Rash cutáneo
No común (< 1%)	Disturbios generales y condiciones del local de administración	Dolor inespecífico
Muy raro (< 0,01%)	Disturbios del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas
	Disturbio musculoesquelético	Exacerbación de artritis reumatoide
	Disturbios respiratorios	Infiltrados pulmonares
	Disturbios en el tejido subcutáneo y de la piel	Síndrome de Sweet Vasculitis cutáneas
	Disturbio urinario y renal	Anomalías urinarias

Otros eventos relatados con uso de filgrastim:

Disturbios del sistema inmunológico

- Reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, rash cutáneo y urticaria, pueden ocurrir en el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes recibiendo filgrastim. En algunos casos, los síntomas ocurrieron con la re exposición al medicamento, sugiriendo una relación causal entre medicamento y efecto.

- Reacciones alérgicas al filgrastim fueron raramente reportadas. Filgrastim debe ser permanentemente discontinuado en pacientes con experiencia de reacción alérgica seria.

Disturbios de la sangre y sistema linfático

- Casos aislados de crisis de falcemia, en algunos casos fatales, fueron relatados en pacientes con anemia falciforme.

- Casos de esplenomegalia fueron frecuentemente relatados ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) en pacientes tratados con filgrastim.

- Casos de ruptura de bazo fueron relatados con poca frecuencia ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) en donadores normales y pacientes recibiendo filgrastim y otros G-CSFs (vea ítem 5 - "Advertencias y precauciones").

Disturbios musculoesqueléticos

- Eventos de pseudogota fueron relatados muy raramente (cerca de 0,03 casos por 100.000 exposiciones o 0,00003%) en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

Disturbios de la piel y tejidos subcutáneos

- Fueron relatados raramente ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) casos de Síndrome de Sweet (dermatitis febril aguda).

- Reacciones de vasculitis cutánea fueron relatadas raramente (alrededor de 1 caso por 100.000 exposiciones o 0,001%) en pacientes con cáncer que recibieron filgrastim.

Anormalidades laboratoriales

Elevaciones leves a moderadas y reversibles de ácido úrico, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica, sin asociación con efectos clínicos, fueron observadas en pacientes recibiendo filgrastim después de la quimioterapia citotóxica.

10. SOBREDOSIS

Los efectos de dosis excesivas de Filgrastim no fueron establecidos. Dosis de hasta 138 $\mu\text{g/kg/día}$ de filgrastim fueron administradas a los pacientes en estudios de trasplante de médula ósea (BMT) sin efectos tóxicos. La discontinuación de la terapéutica con Filgrastim, en general, resulta en la caída de 50% de los neutrófilos circulantes en 1 a 2 días, con retorno a los niveles normales en 1 a 7 días.

En caso de sobredosis recurrir al:

Centro Nacional de Toxicología en el Hospital de Trauma. Manuel Giagni.

Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós

Telf.: 021-204.800

Asunción-Paraguay

TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Eurofarma Laboratorios S.A

Rodovia Presidente Castello Branco, KM 35.6 – Itaqui / Itapevi – SP . Brasil

Importado por: Eurofarma Paraguay S.A

Av. Aviadores del Chaco N°2050. Edif. WTC. Torre 4. Piso 15.

Distribuye: La Policlínica. Tte. Rojas Silva 1043 esq. Manuel O. Guerrero

Telf: 021 - 2480000