



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-594-18-6

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-594-18-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO S.A. solicita autorización de nuevos rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FILGEN / FILGRASTIM, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 49.074.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que a fojas 330 a 332 obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízanse a la firma BIOPROFARMA BAGO S.A. los nuevos rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FILGEN / FILGRASTIM, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE,

aprobada por Certificado N° 49.074.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de rótulos que figura como documento IF-2019- 109920885-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2019- 109920713-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-594-18-6

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.01.27 15:19:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.01.27 15:20:17 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

FILGEN®
FILGRASTIM(r-Hu-Met-G-CSF) 300 µg (equivalentes a 30 MUI)

Solución inyectable

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

Contenido por unidad de venta: 1 frascos ampolla y/o 1 jeringas prellenada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla y/o jeringa prellenada contiene:

	FILGEN 30 MUI
Filgrastim (r-Hu-Met-G-CSF)	300 µg
Acetato de Sodio	0,8203 mg
Sorbitol	50,0 mg
Polisorbato 80	0,004%
Ácido Acético c.s.p.	pH 4
Agua para inyectable c.s.p.	1,0 ml

Lote:

Vencimiento:

Consérvese en heladera, a una temperatura entre 2°C– 8°C. No Congelar

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

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

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.


Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

www.bioprofarma-bago.com.ar

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.074

Nota: Los envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos ampolla y/o jeringas prellenadas llevarán el mismo texto.



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 18527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

PROYECTO DE RÓTULO

FILGEN®
FILGRASTIM(r-Hu-Met-G-CSF 480 µg (equivalentes 48 MUI))

Solución inyectable

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

Contenido por unidad de venta: 1 frascos ampolla y/o 1 jeringas prellenada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla y/o jeringa prellenada contiene:

	FILGEN 48 MUI
Filgrastim (r-Hu-Met-G-CSF)	480 µg
Acetato de Sodio	1,31 mg
Sorbitol	80,0 mg
Polisorbato 80	0,004%
Ácido Acético c.s.p.	pH 4
Agua para inyectable c.s.p.	1,6 ml

Lote:

Vencimiento:

Consérvese en heladera, a una temperatura entre 2°C– 8°C. No Congelar

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.


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

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 1552

Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.074

Nota: Los envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos ampolla y/o jeringas prellenadas llevarán el mismo texto.



FARM. FAGLO CONTING
Director Técnico
M.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULOS FILGEN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:32:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:32:22 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO**FILGEN®
FILGRASTIM(r-Met-Hu-G-CSF) 300 µg y 480 µg (equivalentes a
30 MUI y 48 MUI)****Solución inyectable**

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla y/o jeringa prellenada contiene:

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

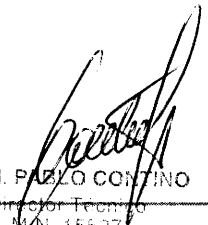
GENERALIDADES

El filgrastim es un 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 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 el período de hospitalización.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas.


FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
N.º 15627

Código ATC: L03AA02.

INDICACIONES

FILGEN® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

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

FILGEN® está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPC).

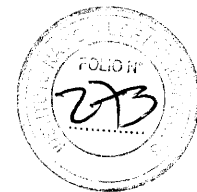
En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 500/\text{mm}^3$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

FILGEN® está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a $1.000/\text{mm}^3$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

El factor estimulante de las colonias de granulocitos humano es una glicoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. El filgrastim aumenta en forma considerable el recuento de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas, con un aumento mínimo del número de monocitos. Filgrastim también puede inducir un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con relación a los valores iniciales en algunos pacientes con neutropenia crónica grave; algunos de estos pacientes muestran eosinofilia o



basofilia ya antes del tratamiento. El aumento en los neutrófilos depende de la dosis, cuando se aplica la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta a filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de la función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1 a 2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El empleo del filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica disminuye en forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. La administración de filgrastim disminuye significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización, tras la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda seguida de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre e infecciones documentadas no disminuyó en estas condiciones clínicas. No se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea.

La administración de filgrastim, ya sea administrado solo o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. De este modo, resulta posible obtener estas células progenitoras en sangre periférica e infundirlas en el propio paciente tras la quimioterapia citotóxica intensiva, ya sea en lugar del trasplante de médula ósea o además de este. Dado que la infusión de células progenitoras hematopoyéticas acelera la recuperación hematopoyética, reduce la duración del riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Los pacientes que recibieron células progenitoras hematopoyéticas alógenas de sangre periférica movilizadas con filgrastim experimentaron una recuperación hematopoyética significativamente más rápida, lo cual se tradujo en un descenso importante del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las plaquetas sin apoyo en comparación con los pacientes sometidos a alotrasplante de médula ósea.

Propiedades farmacocinéticas

El aclaramiento o eliminación de filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, tras su administración subcutánea (SC) e intravenosa (IV). La vida media de eliminación del filgrastim, en suero, fue de aproximadamente 3,5 horas con una tasa de aclaramiento aproximada de 0,6 ml/min/kg. La infusión continua de

filgrastim a lo largo de periodos de hasta 28 días en pacientes que se recuperan del trasplante de médula ósea autólogo no se asocia a acumulación farmacológica y las semividas de eliminación son comparables. Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim tanto si se administra por vía IV como SC. Las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10 ng/ml, durante 8 a 16 horas después de la administración SC de la dosis recomendada. El volumen de distribución en sangre es de aproximadamente 150 ml/kg.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La terapia con **FILGEN®** solo debe administrarse en colaboración con un centro con experiencia en el tratamiento con G-CSF (Factor estimulante de las colonias de granulocitos) y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de monitoreo y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo del progenitor hematopoyético puede realizarse correctamente.

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia citotóxica

La dosis recomendada de **FILGEN®** es de 5 µg/kg/día. La primera dosis de **FILGEN®** deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes de finalizada la quimioterapia citotóxica.

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

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en el recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1 a 2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por lo tanto, la interrupción

prematura del tratamiento con filgrastim antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

Modo de administración: **FILGEN®** puede administrarse una vez al día en forma de inyección SC o diluido en solución de dextrosa al 5% como infusión IV administrada en 30 minutos. La vía SC es preferida en la mayoría de los casos. De acuerdo con un estudio de administración de dosis únicas, la vía IV puede acortar la duración del efecto. Se desconoce cuál podría ser la relevancia clínica de este dato para la administración del fármaco en dosis múltiples. La elección de la vía de administración más adecuada dependerá de las circunstancias clínicas de cada paciente.

Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea

La dosis recomendada de **FILGEN®** luego de un TMO es de 10 µg/kg/día. La primera dosis debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de la médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo esperado en el recuento de neutrófilos, la dosis diaria de **FILGEN®** debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS (RAN)	AJUSTE DE DOSIS
> 1.000/mm ³ por tres días consecutivos	Disminuir a 5 µg/kg/día
Si el recuento permanece > 1.000/mm ³ por tres días consecutivos más	Suspender tratamiento con FILGEN®
Si disminuye < 1.000/mm ³ durante el tratamiento, aumentar la dosis según los pasos arriba indicados.	

Modo de administración: **FILGEN®** puede ser administrado como infusión IV en 30 minutos o 24 horas, o bien, administrado por infusión SC continua por 24 horas. **FILGEN®** debe ser diluido en 20 ml de solución de glucosa al 5%.

Pacientes sometidos a recolección de progenitores celulares periféricos.

La dosis recomendada de **FILGEN®** para la movilización de progenitores de médula ósea en sangre periférica, cuando se utiliza solo, es de 10 µg/kg/día, durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo de leucocitaféresis: generalmente, suele



bastar con una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucocitaféresis adicional. La administración de **FILGEN®** debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de **FILGEN®**, para movilizar células progenitoras hematopoyéticas tras una quimioterapia mielosupresora, es de 5 µg/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto en el recuento de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el periodo comprendido en que el recuento de neutrófilos aumento desde < 500/mm³ a > 5000/mm³. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente una leucocitaféresis. En otras circunstancias se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Modo de administración:

FILGEN® para la movilización de células hematopoyéticas en sangre periférica, cuando se utiliza solo: puede administrarse como infusión subcutánea continua por 24 horas o inyección subcutánea.

Para infusiones, **FILGEN®** debe ser diluido en 20 ml de solución de glucosa al 5%.

FILGEN® para la movilización de células hematopoyéticas en sangre periférica posterior a quimioterapia mielosupresora:

FILGEN® debe ser administrado mediante inyección subcutánea.

Movilización de células hematopoyéticas en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas periféricas

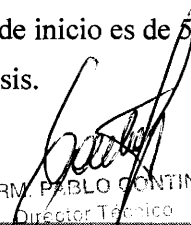
La dosis de **FILGEN®** debe ser de 10 µg/kg/día durante 4 o 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener 4 x 10⁶ células CD34⁺/kg de peso del receptor.

Modo de administración: inyección SC.

Pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita: La dosis recomendada de inicio es de 12 µg/kg/día, que se administra como dosis única o en varias dosis.

Neutropenia cíclica o idiopática: La dosis recomendada de inicio es de 5 µg/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en varias dosis.



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

Ajuste de dosis: **FILGEN®** debe administrarse diariamente por inyección SC hasta que el recuento de neutrófilos se estabilice por encima de $1.500/\text{mm}^3$. Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para mantener un recuento de neutrófilos adecuado. Al cabo de 1 a 2 semanas de terapia, la dosis inicial puede disminuirse a la mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre $1.500/\text{mm}^3$ y $10.000/\text{mm}^3$. En pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En ensayos clínicos realizados con Filgrastim, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. En pacientes con neutropenia crónica grave, no se estableció la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim con dosis superiores a $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

Modo de administración: inyección SC.

Pacientes con infección por VIH

Para corregir la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de **FILGEN®** es de $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ajustando hasta un máximo de $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos ($\text{RAN} > 2.000/\text{mm}^3$). En ensayos clínicos realizados con Filgrastim, $> 90\%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en un tiempo mediano de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ($<10\%$) se necesitaron dosis de hasta $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ para la corrección de la neutropenia.

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad.

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a $300 \mu\text{g}/\text{día}$ a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con el RAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos $> 2.000/\text{mm}^3$. En ensayos clínicos realizados con Filgrastim, se requirió la administración de $300 \mu\text{g}/\text{día}$ de 1 a 7 días por semana para mantener el $\text{RAN} > 2.000/\text{mm}^3$, siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días

a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN > 2.000/mm³.

Modo de administración: inyección SC.

Ancianos

Los estudios clínicos con filgrastim incluyeron un pequeño número de pacientes ancianos y no se realizaron estudios específicos en este grupo etario. Por lo tanto, no pueden establecerse recomendaciones específicas de posología.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Uso pediátrico en la neutropenia crónica grave (NCG) y cáncer

El 65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayos clínicos sobre NCG fueron menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo etario, que incluyó a una mayoría de pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos en tratamiento para NCG.

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

Las dosis recomendadas en paciente pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

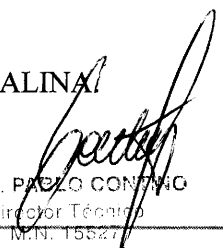
Modo de administración

Cuando se alcanzan concentraciones entre 5 y 15 µg/ml, este debe ser protegido de la adsorción a 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, filgrastim es compatible con frascos de vidrio, PVC, bolsas de poliolefina y jeringas de polipropileno.

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

FILGRASTIM NO DEBE SER DILUIDO EN SOLUCIÓN SALINA.



FARM. PACZO CONTINCO
Director Técnico
M.N. 15527

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Filgrastim no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Filgrastim no debe aplicarse a pacientes con NCG que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se reportó hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con filgrastim, tanto con tratamientos iniciales como subsecuentes. Suspender filgrastim en forma permanente en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial para inmunogenicidad. La frecuencia de generación de anticuerpos contra filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamiento biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

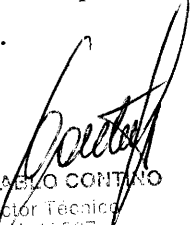
Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

La seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con síndromes mielodisplásicos o LMC no se conoce todavía.

El uso de filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de LMC en transformación blástica del de LMA.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria, filgrastim debe administrarse con precaución.



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
N.º 15527

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con LMA *de novo* menores de 55 años y con citogenética favorable (t(8;21),t(15;17) e inv (16)).

Otras precauciones especiales

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con filgrastim por más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad del intersticio pulmonar, tras la administración de G-CSF. Pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía atípica pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro en la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SRDA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de leak capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Pacientes que desarrollen estos síntomas del síndrome de leak capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se han comunicado reportes de glomerulonefritis en pacientes tratados con filgrastim. En general, estos episodios de glomerulonefritis se han resuelto posteriormente a la disminución en la dosis o suspensión de filgrastim. Se recomienda la monitorización del análisis de orina.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

Recuentos leucocitarios de 100.000/mm³ o superiores, se han observado en menos del 5% de los pacientes que recibieron filgrastim en dosis superiores a 3 µg/kg/día.

No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente el recuento de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con **FILGEN®**. Si el recuento leucocitario supera los 50.000/mm³, después del nadir, se debe suspender la administración de **FILGEN®** inmediatamente. Sin embargo, durante el periodo de administración de filgrastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica, la administración de filgrastim debe suspenderse o reducir la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por arriba de 70.000/mm³

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica.

El tratamiento con filgrastim solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas, pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el valor del hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales

Se desconocen aún los efectos de filgrastim en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

FARM. PABLO COVINO
Director Técnico
M.N. 1552

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica

Movilización

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de los recuentos de células CD34⁺, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe realizarse de acuerdo con los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora intensiva previa, pueden no presentar una movilización suficiente de células progenitoras hematopoyéticas como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/ kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, si resulta eficaz para la movilización de células progenitoras

hematopoyéticas la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células hematopoyéticas

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.

Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben filgrastim. Por lo tanto, el recuento de plaquetas debe controlarse de manera cercana.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de $75.000/\text{mm}^3$.

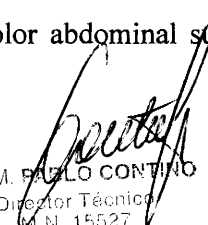
No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los $70.000/\text{mm}^3$.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donadores sanos (y pacientes), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ecografía). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en los donadores y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro.



FARM. PAULO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

En donadores sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales en los receptores de células progenitoras hematopoyéticas periféricas alógenas movilizadas con Filgrastim

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre células progenitoras hematopoyéticas periféricas alógenas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o crónica del injerto contra el huésped en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

Biometría hemática

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con filgrastim. El recuento plaquetario debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes con neutropenia crónica grave incluidos en ensayos clínicos y tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el

tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. Treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de filgrastim no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de filgrastim. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia

o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Biometría hemática

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable en el recuento de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 300 µg/día de filgrastim pueden producirse amplias fluctuaciones en el RAN a lo largo del tiempo. Para determinar la cifra mínima de neutrófilos, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas inmediatamente antes de cualquiera de las dosis pautadas de filgrastim.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con filgrastim solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el riesgo de trombocitopenia y anemia puede ser mayor. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente.

Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. El efecto del filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado

filgrastim. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de filgrastim en pacientes con anemia de células falciformes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe o es limitada la información con respecto al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en conejos al utilizar dosis a altos múltiplos de la exposición clínica y en presencia de toxicidad materna. En la literatura hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas.

FILGEN® no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si filgrastim/metabolitos se excretan en la leche materna. El riesgo para los recién nacidos/infantes no puede ser excluido. Debe establecerse la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con **FILGEN®**, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas hembra o macho.

Datos preclínicos sobre seguridad

Filgrastim fue evaluado en estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 1 año de duración, lo que reveló cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas incluyendo aumento en leucocitos, hiperplasia mieloide en la medula ósea, granulopoyesis extramedular y aumento del tamaño del bazo. Todos estos cambios se revirtieron después de la suspensión del tratamiento.

Los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal fueron estudiados en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de filgrastim a conejos durante el periodo de organogénesis fue tóxico para la madre y se observó

FARM. PABLO CONTINO
 Director Técnico
 M.N. 15527

incremento del aborto espontáneo, pérdida post-implantación y disminución en el tamaño promedio de la camada viva y el peso fetal.

En ratas preñadas, no se observó toxicidad materna o fetal en dosis de hasta 575 µg/kg/día. Las crías de ratas a las que se les administró filgrastim durante el periodo perinatal y de lactancia, exhibieron un retardo en la diferenciación externa y crecimiento (≥ 20 µg/kg/día) y una reducción ligera en la tasa de supervivencia (100 µg/kg/día).

No se observaron efectos de filgrastim en la fertilidad de ratas macho y hembra.

Interacciones

Interacción con quimioterapia citotóxica mielosupresora

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de filgrastim, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de **FILGEN®** entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloides en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor músculo-esquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en 10% de los pacientes y de forma grave en 3%.

También se ha notificado enfermedad de injerto contra el huésped.

En la movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor músculo-esquelético. En donantes se ha observado leucocitosis, trombocitopenia

tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con filgrastim fueron dolor óseo, dolor músculo-esquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con filgrastim han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia.

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) el Síndrome de leak capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en donantes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideraron consistentemente relacionadas con la administración de filgrastim fueron el dolor músculo-esquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y por notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica ^a Esplenomegalia ^{a,e} Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento ^a	Enfermedad del injerto contra el huésped ^b		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Aumento de la LDH Disminución del apetito ^a		Pseudogota ^a		

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venooclusiva ^d Alteración en el volumen de los fluidos. Síndrome de leak capilar ^a		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo ^a Tos ^a Disnea	Hemoptisis ^c	SDRA ^a Insuficiencia respiratoria ^a Edema pulmonar ^a Enfermedad del intersticio pulmonar ^a Infiltración pulmonar ^a Hemorragia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^a Vómitos ^a Constipación ^a Náuseas ^a				
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la gamma GT. Aumento de la fosfatasa alcalina				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^a Alopecia ^a		Síndrome de Sweet Vasculitis cutánea ^a		
Trastornos músculo esqueléticos y tejido conjuntivo	Dolor músculo esquelético ^c		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Anormalidad urinaria Glomerulonefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia ^a Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Dolor ^a	Dolor torácico ^a			

a Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas".

b Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de médula ósea

c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor músculo-esquelético, dolor torácico músculo-esquelético, cervicalgia

d Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de células hematopoyéticas de sangre periférica en la experiencia postcomercialización

e Casos observados en el entorno del ensayo clínico

En donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas

PAIRM. PABLO CONTINO
 Director Técnico
 R.T.N. 15527

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a Leucocitosis ^a	Esplenomegalia ^a	Ruptura esplénica ^a Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de la LDH	Hiperuricemia		
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de leak capilar ^a		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		
Trastornos hepatobiliares		Aumento FAL	Aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos músculos esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor músculo esquelético ^b		Exacerbación de la artritis rematoide		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

^a Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor músculo-esquelético, dolor torácico músculo-esquelético, cervicalgia

En pacientes con neutropenia crónica grave

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia ^a Anemia	Ruptura esplénica ^a Trombocitopenia ^a	Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Hipoglucemia Aumento LDH				

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos gastro intestinales	Diarrea				
Trastornos hepato biliares	Hepatomegalia Aumento FAL				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor músculo esquelético ^b Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Glomerulonefritis	Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Dolor en el sitio de inyección			

a Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor músculo-esquelético, dolor torácico músculo-esquelético, cervicalgia

En pacientes con VIH

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia ^a	Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos músculos esquelético y del tejido subcutáneo	Dolor músculo esquelético ^b				
Trastornos renales y urinarios					Glomerulonefritis

a Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas".

b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor músculo-esquelético, dolor torácico músculo-esquelético, cervicalgia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad de injerto contra el hésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de médula ósea.

Se han notificado casos de síndrome de leak capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer

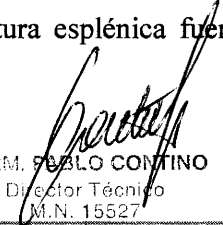
En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, filgrastim no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos estudios clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náusea y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los estudios clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad del intersticio pulmonar, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser fatales.

Tras la administración de filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

En estudios clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o en la administración de dosis subsecuentes. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras la re-exposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con filgrastim en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes o rasgos de anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

Mobilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas en donantes sanos

Se han notificado casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

Se han notificado reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

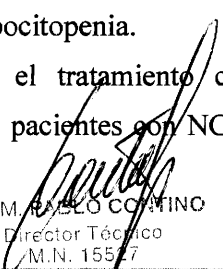
La exacerbación de síntomas de artritis se ha observado con baja frecuencia.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50.000/\text{mm}^3$) en 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$) en 35% de los donantes después de la administración de filgrastim y de los procesos de leucocitaféresis.

En pacientes con neutropenia cíclica grave

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con filgrastim y ocurriendo típicamente en menos del 2% de los pacientes con NCG,



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15577

fueron reacción en el sitio de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH

La esplenomegalia se reportó relacionada al tratamiento con filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la evaluación física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno debió someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA la presentan en una variedad de grados, no está clara su relación con el tratamiento con filgrastim.

Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, sugiriendo que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor músculo-esquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años en comparación con pacientes adultos jóvenes (> 18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con filgrastim. La frecuencia se estima como "frecuente" con base a los datos de los ensayos clínicos.

SOBREDOSIFICACIÓN

El efecto de la sobredosis de filgrastim no se conoce. La interrupción del tratamiento de filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1 a 2 días y de una normalización al cabo de 1 a 7 días.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648, 4658-7777

PRESENTACIONES

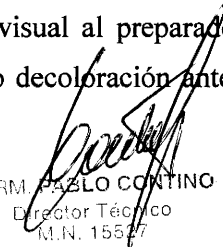
Frasco ampolla y/ó jeringas prellenadas con 30 MUI de **FILGEN®** en 1 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos ampolla y/ó jeringas prellenadas cada uno y envases conteniendo 10 y 20 frascos ampolla y/ó jeringas prellenadas para su uso exclusivo de hospitales.

Frasco ampolla y/ó jeringa prellenada con 48 MUI de **FILGEN®** en 1,6 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1, 3 y 5 frascos ampolla y/ó jeringas prellenadas cada uno y envases conteniendo de 10 y 20 frascos ampollas y/ó jeringas prellenadas para su uso exclusivo de hospitales.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO.

Consérvese en heladera, a una temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar.

Se deberá evitar agitar el frasco ampolla o la jeringa prellenada. Antes de la aplicación, **FILGEN®**, deberá alcanzar temperatura ambiente y podrá permanecer en esa condición durante 24 horas. Cualquier frasco ampolla o jeringa prellenada 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.



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

La estabilidad física y química de la solución diluida para infusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a Bioprofarma Bago S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

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

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

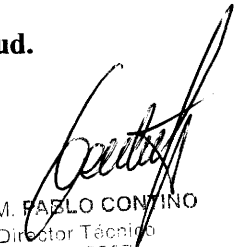
www.bioprofarma-bago.com.ar

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 49.074

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTOS FILGEN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:31:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:31:59 -03:00