reportes de secuelas serias en estos enfermos. Epistaxis en un 15 % de los pacientes, anemia en un 10% de los pacientes, siendo en la mayoría de los casos relacionada a frecuentes flebotomías, enfermedad crónica, y medicaciones concomitantes.
En algunos ensayos clínicos, se comunicó la aparición de mielodisplasia o leucemia mieloide durante la terapéutica con filgrastim aproximadamente en un 3% de los pacientes. De ellos, 1,1% con evaluaciones citogenéticas normales desarrollaron anormalidades, que incluían la monosomía 7. No se conoce si estos hallazgos se deben a la terapéutica crónica con filgrastim o es secundaria a la historia natural de la neutropenia crónica severa.
Otros efectos probablemente relacionados al uso de filgrastim son: reacción inflamatoria en el sitio de inyección, rash, hepatomegalia, artralgias, osteoporosis (está recomendada la solicitud de una densitometría ósea en enfermos que sean tratados por más de seis meses), vasculitis cutánea, hematuria/ proteinuria, alopecia, y exacerbación de alguna dermatopatía (vg. psoriasis).

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

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD.
El potencial carcinogenético del filgrastim no ha sido estudiado. Esta droga no produce mutaciones genéticas a nivel bacteriano. No tiene efecto sobre la fertilidad de ratas, macho y hembra, o sobre la gestación en dosis superiores a 500 mcg/ kg.

EMBARAZO Y LACTANCIA
Estudios realizados en conejas preñadas no han demostrado efectos adversos cuando se las sometió a una dosis entre 2 a 10 veces mayores a las utilizadas en los humanos. No hay estudios adecuados en mujeres embarazadas. Filgrastim debe ser usado durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo para el feto.
Fue observado, también en conejas, aumento en los abortos y embrioletalidad cuando fueron tratadas con filgrastim a dosis de 80 mcg/kg/día. Cuando se administró la misma dosis a conejas preñadas en el período de organogénesis se observó: aumento en la resorción fetal, sangrado genitourinario, anormalidades en el desarrollo, disminución en el peso, etc. Cuando se administró la misma dosis a yeguas, no se observaron malformaciones en los fetos. Los estudios reproductivos efectuados en ratas preñadas no evidenciaron efectos letales, teratogénicos o sobre el comportamiento, cuando el G-CSF fue administrado en forma intravenosa durante el período de organogénesis, con dosis superiores a 575 mcg/kg/día.
No se sabe si el filgrastim es excretado por leche materna. Habida cuenta, que muchas drogas son excretadas por la leche materna, este medicamento debe ser aplicado con suma cautela en mujeres que se encuentren en período de lactancia.

USO PEDIÁTRICO
No han sido establecidas la seguridad y eficacia del filgrastim en niños.

SOBREDOSIFICACIÓN
En aquellos pacientes que reciben G-CSF como tratamiento adyuvante a la quimioterapia, se deberá evitar el riesgo potencial de una excesiva leucocitosis. Por esto se aconseja, la suspensión del tratamiento cuando el recuento de leucocitos sobrepasa las 10.000 células/mm^3. Recuentos por encima de 10.000 células/mm^3, no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional.
La dosis máxima tolerada de filgrastim no ha sido determinada. Si bien su eficacia ha sido demostrada a dosis que oscilan entre 4 a 8 mcg/kg/día. Sin embargo algunos pacientes han recibido dosis mayores (138 mcg/kg/día), sin la aparición de efectos tóxicos.
Se han reportado pacientes que habían recibido filgrastim en ensayos clínicos, quienes tuvieron recuentos mayores a 100.000 células/mm^3, pero no hubo reportes de efectos clínicos adversos.
En aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer, que habían sido tratados con G-CSF, con la suspensión de este se observó una disminución del 50% entre el primero o segundo día, y entre uno a siete días se retornó a los niveles pretratamiento.
En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el centro de intoxicaciones más cercano.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Se debe almacenar en la heladera entre 2 °C y 8 °C en su envase original. No congelar. Se debe evitar agitar el frasco ampolla. Antes de la aplicación, **Filgen®** podrá permanecer 24 horas a temperatura ambiente. Cualquier frasco ampolla que permanezca por más de 24 horas a temperatura ambiente, debe ser descartado. Se debe inpeccionar en forma visual el preparado, para descartar la presencia de cualquier materia particulada o cambio de coloración antes de la aplicación.

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

PRESENTACIONES
Inyectable
Frasco ampolla con 30 MUI de **Filgen®** en 1 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1,3 y 5 frascos ampolla cada uno y envases de 10 y 20 frascos ampolla para su uso exclusivo de hospitales.
Jeringas prellenadas con 30 MUI de **Filgen®** en 1 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1,3 y 5 jeringas prellenadas cada uno y envases de 10 y 20 jeringas prellenadas para su uso exclusivo de hospitales.
Frasco ampolla con 48 MUI de **Filgen®** en 1,6 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1,3 y 5 frascos ampolla cada uno y envases de 10 y 20 frascos ampolla para su uso exclusivo de hospitales.
Jeringas prellenadas con 48 MUI de **Filgen®** en 1,6 ml de solución inyectable en envases conteniendo 1,3 y 5 jeringas prellenadas cada uno y envases de 10 y 20 jeringas prellenadas para uso exclusivo de hospitales.

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

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

Manufacturado por M. R. Pharma S.A., Estados Unidos 5105, El Triángulo, Malvinas Argentinas, Prov. de Bs. As., Argentina; **para Bioprofarma Bagó S.A.**, Terrada 1270 (C1416ARD), C. A. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Ecuador: Uso exclusivo del médico especialista. Producto de uso delicado. Administrar por prescripción y bajo estricta vigilancia médica. Importado y distribuido por Laboratorios Bagó del Ecuador S.A., Quito - Ecuador.

Laboratorios Bagó S.A.

Código: 068-PR210-18
Fecha de última revisión: Abril 2018

Filgen®

Filgrastim (r-Met-Hu-G-CSF)
300 mcg - 480 mcg
300 y 480 mcg equivalen a 30 y 48 MUI, respectivamente

Solución inyectable

Industria Argentina
Venta bajo receta médica

GENERALIDADES
El filgrastim es el factor estimulante de colonias granulocíticas humano (G-CSF), producido por tecnología de ADN recombinante. Es una proteína de 175 aminoácidos, con un peso molecular de 18.800 daltons. 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. Filgrastim regula la producción y la liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Este, cuando es aplicado a enfermos sometidos a quimioterapia, reduce significativamente la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia. También, los pacientes requieren un menor número de ingresos hospitalarios, disminuyendo además el período de hospitalización.

COMPOSICIÓN
Presentación: Frasco ampolla
Cada frasco ampolla con solución inyectable contiene:

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

Presentación: Jeringa prellenada
Cada jeringa con solución inyectable contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas.

CÓDIGO ATC: L03A A 02

INDICACIONES
Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresiva
Filgen® está indicado para disminuir la incidencia de infección (vg. neutropenia febril), en pacientes con neoplasias no mielógenas sometidos a tratamiento quimioterápico, con una elevada incidencia de neutropenia severa asociada con fiebre; como así también la duración de la neutropenia. Se debe solicitar un hemograma completo con recuento de plaquetas antes de iniciar la quimioterapia, y dos veces por semana durante la terapéutica con filgrastim, para evitar la leucocitosis y monitorear el número de neutrófilos.
En base a estudios en fase III, filgrastim debe ser suspendido cuando la cifra de leucocitos es igual o mayor a los 10.000/ mm^3 (luego de ser superado el nadir esperado por la quimioterapia).
Pacientes con leucemia mielocítica aguda (LMA) que reciben quimioterapia de inducción o consolidación
Filgen® está indicado para disminuir el tiempo de recuperación de los neutrófilos y la duración de la fiebre luego de la quimioterapia de inducción o consodilación en el tratamiento de los pacientes adultos con LMA.
Pacientes que son sometidos a transplante de médula ósea (TMO)
Filgen® está indicado para disminuir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas que puedan derivar de ésta (vg. neutropenia febril), en pacientes con enfermedades no mielocíticas, que son sometidas a quimioterapias mieloablativas seguida de TMO. Se recomienda, que por los menos tres veces por semana, luego de la infusión de la médula ósea, se obtenga un hemograma con recuento de plaquetas.
Pacientes sometidos a recolección de progenitores de médula ósea periféricos (SCP)
Filgen® está indicado para la movilización de células progenitoras de la médula ósea hacia sangre periférica, las cuales son recolectadas mediante leucoaféresis. Este tipo de movilización produce un mayor número de células progenitoras. Luego de una quimioterapia mieloablativa, el transplante de un número mayor de células progenitoras produce un engrafment más rápido, obteniéndose una disminución de la necesidad de medidas de soporte.
Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)
Filgen® está indicado en pacientes con neutropenia congénita (sintomática), neutropenia cíclica o neutropenia idiopática, para disminuir la incidencia y duración de las secuelas que pueden ocurrir por la neutropenia (fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas, etc.). Antes del inicio del tratamiento, es indispensable tener un hemograma completo con recuento diferencial de leucocitos y plaquetas, una evaluación de la morfología de la médula ósea, y el cariotipo. El uso de filgrastim antes de la confirmación de la neutropenia crónica severa (NCS), puede enmascarar otras situaciones clínicas que puedan causar neutropenia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Los factores estimulantes de colonias son glucoproteínas que interactúan en forma específica con receptores de superficie de las células hematopoyéticas estimulando así la proliferación, la diferenciación, y la activación funcional de algunas células terminales, como los granulocitos neutrófilos.
El G-CSF endógeno es un factor estimulante de colonias producido por monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Este regula la producción de neutrófilos dentro de la médula ósea, la proliferación de progenitores neutrófilos, la diferenciación, y la activación de éstos, como ser el aumento de la fagocitosis, el aumento de la expresión de algunas funciones asociadas con antígenos celulares de superficie. El G-CSF no es especie específico y se ha demostrado que su uso tiene un efecto mímino "*in vivo*" e "*in vitro*" sobre la producción de células hematopoyéticas distintas que la línea de neutrófilos.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS
Estudios en fase I, en los cuales se incluyeron 96 pacientes con enfermedades malignas no mieloideas, la administración de filgrastim en dosis que variaron entre 1 a 70 mcg/kg/día; resultó en un aumento de neutrófilos circulantes dosis dependiente, aumento que fue observado con la administración por vía intravenosa (IV), subcutánea (SC) (tanto en forma diaria como en infusión continua). Con la suspensión del filgrastim, el recuento de neutrófilos vuelve a los valores basales, en la mayoría de los casos dentro de los cuatro días.
En la mayoría de los pacientes que reciben filgrastim, se ha reportado un aumento en el recuento absoluto de monocitos en forma dosis-dependiente, pero el porcentaje de éstos en el recuento diferencial permanece dentro del rango normal. Los recuentos absolutos de eosinófilos y basófilos, no cambian y están dentro del rango normal luego de la administración de filgrastim. El aumento de linfocitos luego de la aplicación de filgrastim, fue reportado en algunos sujetos, normales o con diagnóstico de cáncer.
El recuento diferencial de glóbulos blancos, obtenido durante ensayos clínicos, demostró una ligera desviación hacia formas más inmaduras, con la aparición de promielocitos y mieloblastos. Además, fueron hallados un aumento en los cuerpos de Dohle y en la granulación (vg. granulocitos hipersegmentados). Estos cambios, son transitorios, y no están asociados a secuelas clínicas ni necesariamente, relacionadas con infección.

FARMACOCINÉTICA
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 - 16 horas después de la administración SC de las dosis recomendadas (la administración de 3,45 mcg/kg y 11,5 mcg/kg, resultan en concentraciones de 4 y 49 ng/ml, respectivamente, dentro de 2 a 8 horas). El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 ml/kg, tanto en sujetos normales o en pacientes con cáncer.
La infusión continua IV de 20 mcg/kg de filgrastim por más de 24 hs resulta en una concentración sérica media de 56 ng/ml.
La desaparición del filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, tras administración, tanto por vía SC como IV. La vida media de eliminación sérica, es de 3,5 horas, con una aclaramiento aproximado de 0,6 ml/min/kg.
Tras la infusión continua de filgrastim durante períodos de hasta 28 días en pacientes previamente sometidos a autotransplante de médula ósea, no se observaron datos de acumulación farmacológica y la vida media de eliminación se mantuvo en niveles similares.

POSOLOGÍA
Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mieloablativa.
La dosis recomendada de **Filgen®** es de 5 mcg/kg/día, administrada por vía SC o en forma de infusión IV corta (de 15 a 30 minutos), diluída en una solución de dextrosa al 5 % (D/A 5%), una vez por día. Se debe obtener un hemograma con recuento de plaquetas antes del inicio del tratamiento con **Filgen®** y, por los menos debe ser monitoreado dos veces por semana, mientras se mantenga la terapéutica. Se puede incrementar la dosis del filgrastim en 5 mcg/kg, por cada ciclo de quimioterapia, de acuerdo a la duración y la severidad del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN).
Filgen® debe ser administrado por lo menos 24 horas luego de la administración de quimioterapia citotóxica. Tampoco, debe administrarse 24 horas antes del inicio del tratamiento citotóxico. Puede administrarse en forma diaria por más de dos semanas, hasta que el RAN sea de más de 10.000/mm^3, una vez superado el nadir de neutrófilos esperable por la quimioterapia. La duración de la terapéutica depende del potencial mielosupresivo de la quimioterapia empleada. La terapéutica con filgrastim debe ser discontinuada cuando el RAN supere los 10.000/mm^3. Estudios en fase III, la dosis eficaz se encuentra en el rango de 4 a 8 mcg/kg/día.
Pacientes que son sometidos a transplante de médula ósea (TMO).
La dosis recomendada de **Filgen®** luego de una TMO es de 10 mcg/kg/día, en forma de infusión IV de 4 a 24 hrs o como infusión continua SC de 24 hrs. Se puede administrar dentro de la primeras 24 horas de efectuado el procedimiento.
Durante el período de recuperación de los neutrófilos, la dosis de **Filgen®** puede ser ajustada de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Ajuste de dosis
>1.000/mm^3 por tres días consecutivos	Disminuir a 5 mcg/kg/día
Recuento >1.000 mm^3 por tres días consecutivos más	Suspender
Disminución <1.000/mm^3/kg/día	Iniciar con 5 mcg/kg/día

Si el RAN disminuye a menos de 1.000 mm^3 en cualquier momento durante la dosis de 5 mcg /kg/día, filgrastim puede ser aumentado a 10 mcg/kg/día, y después seguir los pasos mencionados arriba.
Pacientes sometidos a recolección de progenitores de médula ósea periféricos.
La dosis recomendada de **Filgen®** para la movilización de progenitores de médula ósea en sangre periférica es de 10 mcg/kg/día, por vía SC, tanto sea en bolo, como en infusión continua. Se recomienda que **Filgen®** se aplique por lo menos durante 4 días antes de la primera leucoaféresis y continúe hasta la última.
Aunque la duración óptima del tratamiento con filgrastim y el esquema de leucaféresis no esta bien establecida, la administración de filgrastim por 6 a 7 días con procedimientos de leucoaféresis en los días 5, 6 y 7; fue hallada segura y efectiva.
El recuento de neutrófilos debe ser monitoreado luego de 4 días de tratamiento con filgrastim.
Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS).
Filgen® puede ser administrado a aquellos pacientes con diagnóstico de neutropenia congénita, cíclica o idiopática, cuando esté definitivamente confirmada. Otras enfermedades asociadas con neutropenia deben ser descartadas.
Neutropenia congénita
La dosis recomendada de inicio es de 6 mcg/kg SC, dos veces al día en forma diaria.
Neutropenia cíclica o idiopática
La dosis recomendada de inicio es de 5 mcg/kg/día en forma SC.
Ajuste de dosis
La administración diaria es necesaria para mantener un beneficio clínico. El recuento de neutrófilos no debe ser utilizado como único parámetro de eficacia. La dosis debe ser ajustada para cada paciente en forma individual, de acuerdo al curso clínico. Puede haber pacientes que manifiesten un beneficio clínico con un RAN por debajo de este rango. La dosis debería ser reducida si el RAN se presenta en forma persistente por encima de 10.000/mm^3.

MODO DE ADMINISTRACIÓN
Filgen® puede administrarse por inyección SC o por infusión IV, diluído en solución de Dextrosa al 5% (D/A 5%).
Cuando se alcanzan concentraciones entre 5 y 15 mcg/ml, éste debe ser protegido de la absorción por materiales plásticos mediante la adición de albúmina humana, para llegar a una concentración final de 2 mg/ml.
Cuando se diluye en D/A 5% o D/A 5% más albúmina, filgrastim es compatible con frascos de vidrio, PVC, jeringas de polipropileno.
La dilución de filgrastim a una concentración final de 5 mcg/ml no es recomendada.
Filgen® no debe ser diluído en solución salina en ningun momento, ya que el producto puede precipitar.

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
Se han reportado reacciones alérgicas en una proporción menor de 1 en 4.000 pacientes, al inicio del tratamiento o durante el tratamiento, con un cuadro clínico caracterizado por síntomas sistémicos, presentando rash, urticaria, edema facial, disnea, taquicardia, hipotensión. Estos ocurren dentro de los primeros 30 minutos luego de la administración, y su aparición es más frecuente con la administración IV. En la mayoría de los casos hay una rápida resolución de los síntomas luego de la administración de antihistamínicos, esteroides, broncodilatadores y/o epinefrina. Los enfermos que han tenido esta sintomatología, la pueden volver a repetir hasta en un 50%.
Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS):
La seguridad y eficacia del filgrastim en el tratamiento de la neutropenia debido a desórdenes hematopoyéticos (vg. mielodisplasia o leucemia mieloidea) no ha sido establecida. Debe estar firmemente diagnosticada la neutropenia crónica severa, antes de iniciar la terapéutica.
Durante ensayos clínicos, 9 de 325 pacientes desarrollaron mielodisplasia o leucemia mieloide mientras recibían filgrastim. Han sido reportadas durante la evolución de la NCS la aparición de LMA y anormalidades citogenéticas, sin el uso terapéutico de filgrastim. Las anormalidades citogenéticas están asociadas, eventualmente, con la aparición de una LMA. El efecto del filgrastim sobre estas anomalías y los efectos de la administración continua en estos pacientes son desconocidos. Si un paciente con NCS desarrolla anormalidades citogenéticas, se debe evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de continuar la terapéutica con filgrastim.

PRECAUCIONES
Administración simultánea con quimioterapia y radioterapia
No ha sido establecida la seguridad o eficacia del filgrastim administrado en forma simultánea con quimioterapia citotóxica.
No se debe usar **Filgen®** en las 24 horas que siguen a una quimioterapia, como en las 24 horas que la preceden.
La eficacia del filgrastim, no ha sido evaluada en pacientes que reciben quimioterapia que tienen un nadir tardío (vg. nitrosoureas), o con mitomicina C, o con dosis mielosupresivas de antimetabolitos, como el 5-fluorouracilo.
La seguridad y eficacia del filgrastim no ha sido evaluada en pacientes que reciben radioterapia en forma concurrente.
El uso simultáneo de filgrastim con quimioterapia y radioterapia debería ser evitado.
Efectos potenciales sobre células malignas
Filgrastim, es un factor de crecimiento que estimula primariamente a los neutrófilos. De cualquier manera, la posibilidad que el filgrastim puede actuar como factor de crecimiento de otros tipos tumorales no está excluída. En un estudio aleatorio, que evaluaba los efectos del filgrastim versus placebo, en pacientes con remisión luego de la inducción en LMA, no había diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tasa de remisión, supervivencia libre de enfermedad y global.
La seguridad del filgrastim en la leucemia mieloide crónica (LMC) y la mielodisplasia no ha sido establecida.
Cuando se usa el filgrastim para la movilización de progenitores de médula ósea hacia sangre periférica, células tumorales pueden ser movilizadas y de esta forma ser recolectadas por la leucoaféresis. El efecto de la reinfusión de células tumorales no esta del todo bien estudiado y los datos recolectados hasta el momento no son concluyentes.
Pacientes que reciben quimioterapia mielosupresiva
Recuento de glóbulos blancos de 100.000/mm^3 o más, pueden ser observados aproximadamente en un 2% de los pacientes que reciben filgrastim a una dosis por encima de 5 mcg/kg/día. No hay reportes de efectos adversos asociados a este nivel de leucocitos. Para evitar las potenciales complicaciones de este nivel de leucocitos, se recomienda un recuento de glóbulos blancos, por lo menos dos veces por semana, mientras dure la terapéutica.
Suspensión prematura del filgrastim
En pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora, un aumento transitorio en la cifra de neutrófilos puede verse en los dos primeros días luego del inicio de la terapéutica con filgrastim.
De todos modos, para obtener una respuesta eficaz, filgrastim, debe continuarse hasta que las cifras de glóbulos blancos, alcancen valores de por lo menos 10.000/mm^3. De esta manera, la suspensión prematura del filgrastim, antes de superar el nadir de la quimioterapia, generalmente no se recomienda.
Otros
Con pacientes sépticos, se debe estar alerta a la posibilidad teórica, del síndrome de distress respiratorio del adulto, secundario al posible flujo de neutrófilos al sitio de inflamación.
Hay reportes que indican aparición de vasculitis cutánea en menos de 1 en 7000 pacientes tratados con filgrastim, en la mayoría de los casos ésta es de moderada a severa. Los síntomas de ésta se desarrollan en forma simultánea con el aumento del RAN y se mejoran con la disminución de los mismos. Los pacientes pueden continuar con filgrastim, pero con disminución de la dosis.

REACCIONES ADVERSAS
Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mieloablativa.
En trabajos realizados en más de 350 pacientes que recibieron filgrastim luego de quimioterapia citotóxica no mieloablativa, la mayoría de la reacciones adversas pueden ser secundarias a la enfermedad de base o a la quimioterapia. En estudios de fase II ó III, el dolor óseo, fue reportado en un 24% de los pacientes. Éste es relatado de forma moderada a severa, pudiendo ser controlado en la mayoría de los casos con antiinflamatorios no esteroideos. En algunas situaciones el dolor es severo, llegándose a requerir el uso de de analgésicos narcóticos. La frecuencia es mayor con dosis elevadas, 20 a 100 mcg/kg/día en forma IV, siendo menor en pacientes tratados en forma SC y con dosis menores.
En estudios aleatorios, doble ciego, con filgrastim, luego de quimioterapia, en enfermos con cáncer de pulmón de células pequeñas, fueron observados los siguientes efectos adversos, (expresados en porcentajes).

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

En este estudio no hubo efectos adversos serios.
Aumento en los valores de ácido úrico, láctico deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, ocurren entre un 27 a 58%, siendo de leves a moderados. Hipotensión transitoria (<90/60 mmHg), que no requiere tratamiento clínico, fue reportado en 3,9 % en fase III.
Eventos cardíacos (infarto de miocardio, arritmias) han sido reportados en un 2,9%.
No hay evidencia de aparición de anticuerpos que disminuyan la respuesta al filgrastim en pacientes, incluso aquellos que recibieron filgrastim diario, cerca de dos años.
Pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA)
Estudios randomizados en fase III (filgrastim vs. placebo) post-quimioterapia, la frecuencia de efectos adversos reportados fue similar en ambos grupos, salvo que, en el grupo de filgrastim fue mayor la frecuencia de petequias con 17% vs 14%, epistaxis 9% vs 5%, reacciones transfusionales 10% vs 5%. En forma general, los efectos adversos hemorrágicos fueron reportados de manera similar en ambos grupos, 40% vs 38%.
Pacientes que son sometidos a transplante de médula ósea (TMO).
En ensayos clínicos, los efectos adversos reportados son similares a los que ocurren en pacientes sometidos a la terapia mieloablativa.
Los efectos adversos reportados en forma frecuente, tanto en el grupo control como en los tratados con filgrastim, fueron estomatitis, náuseas, vómitos, los cuales son de leve a moderados.
Un estudio aleatorio mostró que los siguientes efectos adveros fueron mayores en el grupo de pacientes en la rama de filgrastim vs placebo: náuseas (10 vs 4%), vómitos (7 vs 3%), hipertensión (4 vs 0%), rash (12 vs 10%), y peritonitis (2 vs 0%).
De manera general, los efectos adversos que han sido observados en ensayos no aleatorios son similares a los descriptos.
Pacientes sometidos a recolección de progenitores de médula ósea periféricos (SCP).
Filgrastim es bien tolerado, siendo los síntomas músculo esqueléticos reportados en un 44%, cefalea en un 7%, aumento transitorio en la fosfatasa alcalina en un 21%.
El 65% de los enfermos presentó una anemia de leve a moderada,y un 97%, plaquetopenia (estos efectos también, son reportados como secundarios a leucoaféresis). De todas maneras, la posibilidad que la movilización con filgrastim pueda contribuir a la anemia o trombocitopenia no ha sido descartado.
Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS).
El dolor óseo, de intensidad leve a moderado, tiene una frecuencia del 33%, siendo controlado con analgésicos no narcóticos. De la misma manera la incidencia de dolores músculo-esqueléticos son elevados. En un 30% de los pacientes se observa una esplenomegalia clinicamente palpable, siendo menos del 3% sometidos a una esplenectomía (la mayoría de estos pacientes tenía antecedentes clínicos de esplenomegalia).
Se reporta trombocitopenia (<50.000/mm^3) en menos del 6 % de los pacientes durante la terapia con filgrastim. En la mayoría de los casos, el manejo de ésta, se restringe a la disminución de la dosis de filgrastim. Un 5% de los pacientes tiene un recuento que oscila entre 50.000 y 100.000/mm^3. No hay