Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea				
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria glomerulonefritis	Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en la zona de inyección			

Pacientes con VIH

	Reacciones adversas				
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1000 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	Crisis de células falciformes		
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculo-esquelético				
Trastornos renales y urinarios					Glomerulonefritis

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea.
Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos 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 ensayos clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con *Filgrastim*/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de la 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 en base a los datos de los ensayos clínicos.
En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración en el pulmón resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser mortales.
Tras la administración de *Filgrastim* se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.
En ensayos 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 durante el tratamiento. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición 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 rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente en 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 en base a los datos de los ensayos clínicos.

- **Movilización de PBPC 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 mortales.
Se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).
Se ha observado poco frecuentemente exacerbación de la artritis.
Se ha observado leucocitosis (leucocitos > 50 x 10^9/L) en el 41 % de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10^9/L) en el 35 % de los donantes después de la administración de *Filgrastim* y los procesos de leucocitaféresis.

- **En pacientes con NCG**

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 típicamente observadas en menos del 2 % de los pacientes con NCG, fueron reacción en el lugar 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 consideró relacionada con el tratamiento con *Filgrastim* en menos del 3 % de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la exploración física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó de hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, 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, lo que sugiere que la farmacocinética de *Filgrastim* no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia con respecto a la experiencia en la población adulta.
No hay datos suficientes para evaluar el uso de *Filgrastim* en pacientes pediátricos.

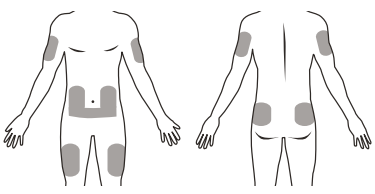
- **Otras poblaciones especiales**

Uso geriátrico
No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los 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 **Filgen**.

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" en base a los datos de los ensayos clínicos.

MODO DE ADMINISTRACIÓN
Filgen se presenta como una solución en jeringa prellenada conteniendo 300 µg de *Filgrastim* en 1 mL de solución, para inyección SC o IV. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual.

Instrucciones para la aplicación subcutánea de Filgen:
1. Lávese las manos con agua y jabón.
2. Retire el producto de la heladera. **Filgen** debe almacenarse en el interior de la heladera, preferentemente en el medio de la bandeja central.
3. Corrobore que el nombre del producto sea el correcto. Asegúrese la vigencia del producto. No debe utilizar **Filgen** si éste está vencido. Se recomienda utilizar un cuaderno para registrar el número de lote, esto permite llevar un historial del producto que ha usado.
4. Apoye el producto sobre una superficie lisa, previamente higienizada. Reúna allí los demás elementos necesarios para la aplicación: algodón, alcohol, etc.
5. Quite la jeringa prellenada del estuche. Ésta ya viene con la aguja inserta, lista para que usted se inyecte.
6. Observe que la solución sea un líquido transparente y libre de partículas. Si esto no ocurre no debe usar el producto.
7. Permita que la jeringa alcance temperatura ambiente. Esto ocurre luego de 20 o 30 minutos fuera de la heladera. No caliente la jeringa.
8. Transcurrido el tiempo necesario para que la jeringa alcance temperatura ambiente, vuelva a lavarse las manos con agua y jabón.
9. Elija la zona donde se aplicará **Filgen** según la imagen debajo. Higienice esta zona con un trozo de algodón empapado en alcohol.



10. Retire el capuchón de protección de la aguja. Evite tocar la aguja (ésta quedará al descubierto).
11. No expulsar el aire de la jeringa antes de administrar la inyección.
12. Realice un pliegue con su piel utilizando sus dedos pulgar e índice. Inserte la aguja formando un ángulo de entre 45 y 90 grados.
13. Una vez inyectada la cantidad de solución que su médico le ha indicado, retire la aguja de su piel.
14. Higienice la zona donde se ha inyectado con un trozo de algodón embebido en alcohol.
15. Para descartar la jeringa prellenada consulte con su prestador de salud.

INSTRUCCIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE Filgen:
Esta administración es llevada a cabo por profesionales de la salud.
La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.
Si es necesario **Filgen** se puede diluir en glucosa al 5 %. No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 µg) por mL.
Si el *Filgrastim* se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por mL, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/mL.
Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 mL y la dosis total de *Filgrastim* inferior a 30 MU (300 µg), deben administrarse 0,2 mL de una solución de albúmina humana al 20 %.
Filgen no contiene agentes antimicrobianos.
Filgen, diluido en solución de glucosa al 5 %, es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

SOBREDOSIFICACIÓN
El efecto de la sobredosis de *Filgrastim* no se conoce. La interrupción del tratamiento con *Filgrastim* se acompaña, habitualmente, de una disminución a la mitad de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con el CIAT, Hospital de Clínicas, Piso 7. Teléfono: 1722

ALMACENAMIENTO
Conservar en la heladera entre (+2 y +8) °C
NO CONGELAR
PROTEGER DE LA LUZ
NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

PRESENTACIONES
Solución inyectable en 1 o 5 jeringas prellenadas

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

En caso de inconveniente con el uso de este producto, ingrese a www.cimlatam.com o escríbanos a contacto@cimlatam.com y/o comuníquese con el Centro Nacional de Farmacovigilancia de su país.

Fecha de revisión: Mayo de 2017
Fabricado por **Iclos Uruguay S.A.**
Bulevar Artigas 3896
Teléfono: 2209 09 09
Fax: 2209 8983

PRO214003-260619
PRO214002-260619

Filgen

Filgrastim 300 µg

Solución Inyectable

iclos

FÓRMULA CUALI CUANTITATIVA
Cada jeringa prellenada con solución inyectable contiene:

Materia prima	Cantidad
Filgrastim (r-Met-Hu-G-CSF)	300,00 µg
Acetato de sodio	0,123 mg
Ácido acético	0,5 mg
Manitol	50,0 mg
Polisorbato 80	0,004 %
Agua para inyectables c.s.p.	1,0 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Factor estimulador de la proliferación de colonias de granulocitos.

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, (aa) con un peso molecular de 18.800 daltons. 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 extremo amino terminal y por la falta de glicosilación. El *Filgrastim* regula la producción y la liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Éste, cuando es aplicado a enfermos sometidos a quimioterapia, reduce significativamente la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia. También reduce el número de ingresos hospitalarios, disminuyendo además el período de hospitalización.

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** se indica para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC)
- En niños y adultos con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≤ 0,5 x 10^9/L, y con una historia de infecciones severas o recurrentes, la administración prolongada de **Filgen** está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.
- **Filgen** está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN ≤ 1,0 x 10^9/L) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas
El *Filgrastim* recombinante humano pertenece al grupo farmacoterapéutico de las citocinas y su código ATC es L03AA02.
El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. **Filgen** contiene r-metHuG-CSF (*Filgrastim*) quien aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas y mínimamente el 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; alguno de estos pacientes muestran eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento de los neutrófilos depende de la dosis, cuando se aplica la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta al *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 1-2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.
El empleo de *Filgrastim* en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con *Filgrastim* reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización, pero no la incidencia de fiebre o infecciones documentadas, después del tratamiento de inducción con quimioterapia en la leucemia mieloide aguda o tras una terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea. 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*, bien solo o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica. Estas células progenitoras de sangre periférica autóloga (PBPCs) se pueden recolectar y transfundir después de altas dosis de terapia citotóxica, junto con trasplante de médula ósea o en lugar de éste. La transfusión de las PBPC acelera la recuperación hematopoyética, reduciendo el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.
Los receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas movilizadas con *Filgrastim* experimentaron una recuperación hematopoyética significativamente más rápida que los tratados con trasplante alogénico de médula ósea, resultando en una disminución significativa del tiempo hasta la recuperación de las plaquetas sin soporte externo.
Un estudio retrospectivo europeo que evaluaba el uso de G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemia aguda sugirió un aumento del riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) y mortalidad cuando se administraba G-CSF. En otro estudio retrospectivo internacional en pacientes con leucemia mieloide aguda y crónica, no se observó efecto sobre el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, TRM, ni mortalidad. Un metanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, incluyendo los resultados de nueve ensayos prospectivos de asignación aleatoria, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio caso-control, no detectaron un efecto en el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped aguda, enfermedad de injerto contra el huésped crónica o mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

Riesgo Relativo (IC del 95%) de enfermedad del injerto contra el huésped y TRM después del tratamiento con G-CSF tras trasplante de médula ósea

Publicación	Período de estudio	N	Enfermedad del injerto contra el huésped aguda, Grado II-IV	Enfermedad del injerto contra el huésped crónica	TRM
Metanálisis (2003)	1986-2001[a]	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio europea retrospectivo (2004)	1992-2002[b]	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio internacional retrospectivo (2006)	1995-2000[b]	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

[a]) El análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF
[b]) El análisis incluye pacientes que recibían trasplante de médula ósea durante este período

Utilización de *Filgrastim* para la movilización de PBPC en donantes sanos previo al trasplante alogénico de PBPC
En donantes sanos, la administración subcutánea de 10 µg/kg/día durante 4 a 5 días consecutivos permite obtener ≥ 4 x 10^6 células CD34+ /kg de peso del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucocitaféresis.
El empleo de *Filgrastim* en pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia crónica grave (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica y neutropenia idiopática) induce un aumento mantenido del recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica y una reducción el número de infecciones y procesos relacionados.
La administración de *Filgrastim* a pacientes con infección por VIH mantiene el recuento de neutrófilos en los niveles normales permitiendo la administración de la medicación antiviral y/u otras medicaciones mielosupresoras. No hay evidencia de que los pacientes con infección por VIH tratados con *Filgrastim* presenten un aumento de la replicación del VIH.
Como otros factores de crecimiento hematopoyéticos, in vitro el G-CSF ha demostrado tener propiedades estimuladoras sobre las células endoteliales humanas.

Propiedades farmacocinéticas
El aclaramiento de *Filgrastim* sigue una farmacocinética de primer orden, tras su administración subcutánea e intravenosa. La semivida de eliminación de *Filgrastim* en el suero es de aproximadamente 3,5 horas con un aclaramiento aproximado de 0,6 mL/min/kg. La perfusión continua a lo largo de periodos de hasta 28 días en pacientes que se recuperan del trasplante de médula ósea autóloga 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 del *Filgrastim* tanto si se administra por vía intravenosa como subcutánea. Las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10 ng/mL durante 8 a 16 horas después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 mL/kg.

Datos preclínicos sobre seguridad
Filgrastim se ha estudiado mediante ensayos de toxicidad a dosis repetidas durante más de 1 año de duración, los cuales han revelado cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas incluyendo aumentos en el recuento de leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea, granulocitopoyesis extra medular y aumento del tamaño del bazo. Todos estos cambios han revertido tras la interrupción del tratamiento.
Los efectos de *Filgrastim* en el desarrollo prenatal han sido estudiados en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de *Filgrastim* en conejos durante el periodo de organogénesis resultó ser tóxica para la madre, se incrementaron los abortos espontáneos y la pérdida posterior a la implantación, y se observó disminución del tamaño promedio de la camada viva y del peso fetal.
También se han realizado estudios en que se ha observado incremento de malformaciones fetales a 100 µg/kg/día, una dosis tóxica materna que corresponde con una exposición sistémica de aproximadamente 50-90 veces la exposición observada en pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. En este estudio, el nivel en el que no se observan efectos adversos para la toxicidad embrio-fetal fue de 10 µg/kg/día, el cual corresponde con una exposición sistémica de aproximadamente 3-5 veces la exposición observada en pacientes tratados con la dosis clínica.
En ratas preñadas, no se ha observado toxicidad materna o fetal a dosis superiores a 575 µg/kg/día. La descendencia de ratas a las que se les ha administrado *Filgrastim* durante el periodo perinatal y los periodos de lactancia, exhibieron retraso en la diferenciación externa y retraso en el crecimiento (≥20 µg/kg/día) y una ligera reducción de la tasa de supervivencia (100 µg/kg/día).
No se han observado efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra con *Filgrastim*.

POSOLOGÍA
A continuación se describen la posología y vía de administración según cada indicación en particular.

Quimioterapia citotóxica convencional
La dosis recomendada de **Filgen** es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de **Filgen** debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante ensayos clínicos aleatorizados con *Filgrastim*, se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m^2/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosificación diaria de **Filgen** se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de **Filgen**. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida, no se debe suspender el tratamiento con **Filgen** hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con **Filgen** antes de que se alcance el nadir teórico de neutrófilos.
Filgen debe administrarse en inyección subcutánea diaria o diluido en glucosa al 5 % en perfusión intravenosa diaria aplicada durante 30 minutos. La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual.

En pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea
La dosis inicial recomendada de **Filgen** es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día. La primera dosis de **Filgen** debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de **Filgen** se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de Filgen
> 1,0 x 10^9/L durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5µg)/kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10^9/L durante 3 días consecutivos más	Suspender **Filgen**
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10^9/L durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de **Filgen** siguiendo las etapas arriba indicadas	

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Filgen debe administrarse en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien en perfusión subcutánea continua de 24 horas. **Filgen** debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5 %.

Para la movilización de las PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC
La dosis recomendada de **Filgen** cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de **Filgen** debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.
La dosis recomendada de **Filgen**, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de < 0,5 x 10^9/L a > 5,0 x 10^9/L. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.
Filgrastim administrado en la movilización de PBPC como tratamiento único: **Filgen** debe administrarse en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en inyección subcutánea. En perfusiones **Filgen** debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5 %.
Filgrastim tras quimioterapia mielosupresora en la movilización de PBPC: **Filgen** debe administrarse en inyección subcutánea.

Para la movilización de las PBPC en donantes sanos previa al trasplante alogénico de PBPC
Para la movilización de PBPC en donantes sanos, **Filgen** debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día de 4 a 5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4 x 10^6 células CD34+/kg de peso del receptor. **Filgen** debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)
Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.
Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.
Ajuste de la dosis: **Filgen** debe administrarse diariamente en inyección subcutánea para alcanzar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de 1,5 x 10^9/L. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria y prolongada de **Filgen**. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre 1,5 x 10^9/L y 10 x 10^9/L. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En ensayos clínicos con *Filgrastim*, el 97 % de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis ≤ 24 µg/kg/día. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de *Filgrastim* por encima de 24 µg/kg/día.
Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: **Filgen** debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH
Para la recuperación de la neutropenia:
La dosis inicial recomendada de **Filgen** es 0,1 MU (1 µg)/kg/día ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos (RAN > 2,0 x 10^9/L). En ensayos clínicos con *Filgrastim*, > 90 % de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.
En un pequeño número de pacientes (< 10 %) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 µg)/kg/día para revertir la neutropenia.
Para mantener el recuento normal de neutrófilos: Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis con 30 MU (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos > 2,0 x 10^9/L. En ensayos clínicos con *Filgrastim*, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN > 2,0 x 10^9/L, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN > 2,0 x 10^9/L.
Para la recuperación de la neutropenia o para mantener el recuento normal de neutrófilos: **Filgen** debe administrarse en inyección subcutánea.

Pacientes de edad avanzada
Los ensayos clínicos con *Filgrastim* han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no puede establecerse ninguna recomendación sobre una posología específica.

Pacientes con insuficiencia renal
Los estudios de *Filgrastim* en pacientes con insuficiencia grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Uso Pediátrico en pacientes con NCG (neutropenia crónica grave) y cáncer:
El 65 % de los pacientes estudiados en un programa de ensayo realizado con *Filgrastim* sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para la NCG.
Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de *Filgrastim* es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.
Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Filgen no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas. Tampoco debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica. Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con *Filgrastim*. Suspenda definitivamente **Filgen** en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre **Filgen** en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a *Filgrastim* o peg-*Filgrastim*.
Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se genere inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra *Filgrastim* es generalmente baja. Como ocurre con todos los medicamentos biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas
El factor estimulante de las 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 los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce. **Filgen** no está indicado para el tratamiento de estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.
Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, **Filgen** debe administrarse con precaución.
La seguridad y eficacia de la administración de *Filgrastim* en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16) no está establecida.

Otras precauciones especiales
La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten osteoporosis y sean tratados con **Filgen** durante más de 6 meses.
Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados en el pulmón o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de **Filgen** y administrar el tratamiento apropiado.
Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos (ver sección de Reacciones Adversas).
Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que recibían *Filgrastim* y peg-*Filgrastim*. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resolvieron tras reducción de dosis o retirada de *Filgrastim* y peg-*Filgrastim*. Se recomienda monitorización de análisis de orina.

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer
Se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de *Filgrastim*. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con *Filgrastim* que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis
La administración de dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) de *Filgrastim*, se acompaña de un recuento leucocitario de 100 x 10^9/L o superior en menos del 5 % de los casos. No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con **Filgen**. Si el recuento leucocitario supera 50 x 10^9/L después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con **Filgen**. Sin embargo, durante la movilización de PBPC, la administración de **Filgen** debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de 70 x 10^9/L.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia
Se debe tener especial cuidado con los pacientes tratados con quimioterapia a altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica.
El tratamiento solamente con **Filgen**, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (por ejemplo con las dosis plenas de acuerdo al protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administran medicamentos quimioterápicos con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave, tanto solos como combinados.
Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por *Filgrastim* reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales
Aún no se conoce el efecto de *Filgrastim* en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. *Filgrastim* actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea).
Se han notificado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo la enfermedad venoclusiva y alteraciones del volumen de los fluidos corporales, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.
Han sido notificados 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 (ver secciones de Reacciones Adversas y Propiedades farmacológicas).
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 escáneres óseos. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización
No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (*Filgrastim* solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34+ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos
Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensiva, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado (≥ 2,0 x 10^6 cél. CD34+/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.
Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con *Filgrastim* ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. 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 del 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+ transfundidas 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 ≥ 2,0 x 10^6 cél. CD34+/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. 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 PBPC
La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.
La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.
La seguridad y eficacia de *Filgrastim* en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.
Se han notificado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben *Filgrastim*. Por lo tanto, el recuento de plaquetas se debe controlar atentamente.
Después de la administración de *Filgrastim* y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10^9/L) en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < 50 x 10^9/L 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 x 10^9/L; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de 75 x 10^9/L.
No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis.
Debe suspenderse la administración de **Filgen** o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los 70 x 10^9/L.
Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.
En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. De todos modos, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. 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 garantizar la monitorización de la seguridad a largo plazo.
Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos, y pacientes, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ejemplo examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.
En donantes sanos, se han notificado 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 para los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con *Filgrastim*
Los datos disponibles indican que, en comparación con el trasplante de médula ósea, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica.

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

Hemograma
Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con *Filgrastim*. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con **Filgen**. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente < 100.000/mm^3 debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con **Filgen** de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.
Existen también otros cambios del hemograma 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
Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG y diferenciarlo de otros procesos hematopoyéticos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.
Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3 %) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con neutropenia crónica grave 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 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 víricas.
Tras la administración de *Filgrastim* se han notificado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse un 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*. El 31 % de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con *Filgrastim* y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo disminuyó o quedó frenada al reducir la dosis, y sólo un 3 % de los pacientes requirieron esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.
Un pequeño número de pacientes presentaron hematuria, de forma frecuente, y proteinuria. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.
La seguridad y la eficacia de *Filgrastim* no están establecidas en los 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.

Hemograma
El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con **Filgen**. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de *Filgrastim* con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de **Filgen**. Después, se recomienda que el RAN se mida 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 30 MU (300 µg)/día de *Filgrastim* pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de **Filgen**.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores
El tratamiento con *Filgrastim* no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de poder recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con *Filgrastim*, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular.

Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión
La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas tales como el complejo Mycobacterium avium o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de **Filgen** para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de *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 rasgo de células falciformes y anemia de células falciformes
Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes a los que se les ha administrado *Filgrastim*. El médico deberá actuar con precaución al prescribir **Filgen** en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

INTERACCIONES
No se ha establecido en forma definitiva la seguridad y eficacia de *Filgrastim*, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso del producto desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora.
Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente 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 **Filgen**. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

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

Fertilidad, embarazo y Lactancia

Embarazo
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de *Filgrastim* en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos sujetos a múltiplos elevados de las dosis de exposición clínica y en la presencia de toxicidad materna (ver sección Propiedades farmacológicas). En la literatura hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de *Filgrastim* en la mujer embarazada.
No se recomienda utilizar **Filgen** durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si *Filgrastim* o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos o en niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad
Filgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas macho o hembra (ver sección Propiedades farmacológicas).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
En los ensayos clínicos con *Filgrastim* en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor musculo esquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en un 10 % de los pacientes y de forma grave en un 3 %.
También se ha notificado enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).
En la movilización de PBPC en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculo esquelético. En donantes se ha observado leucocitosis y trombocitopenia tras la administración de *Filgrastim* y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.
En los pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con *Filgrastim* fueron dolor óseo, dolor muscoloesquelético 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 (≥ 1/1.000 a < 1/100) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en pacientes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.
En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideran consistentemente relacionadas con la administración de *Filgrastim* fueron el dolor musculo 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 en la 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 PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con cáncer

	Reacciones adversas				
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Muy raras (< 1/10.000)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica Esplenomegalia Crisis de células falciformes		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento	Enfermedad del injerto contra el huésped		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Acido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Disminución del apetito		Pseudogota		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva Alteración del volumen de los fluidos Sindrome de fuga capilar		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo Tos Disena	Hemoptisis	Síndrome de distrés respiratorio agudo Insuficiencia respiratoria Edema pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Infiltración en el pulmón Hemorragia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Estreñimiento Náuseas				
Trastornos hepatobiliares	Gamma-glutamil transferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Alopecia		Síndrome de Sweet Vasculitis cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Anormalidad urinaria Glomerulonefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga Inflamación de la mucosa Dolor	Dolor torácico			

Movilización de PBPC en donantes sanos

	Reacciones adversas				
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1000 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 Leucocitosis	Esplenomegalia	Ruptura esplénica Esplenmomegalia Crisis de células falciformes		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		
Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

Pacientes con NCG

	Reacciones adversas				
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1000 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 Anemia	Ruptura esplénica Trombocitopenia	Crisis de células falciformes		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre				