

El filgrastim es el factor estimulante de colonias granulocíticas humano (G-CSF), producido por tecnología de ADN recombinante. Este fármaco es una proteína de 175 aminoácidos, que se produce a través de ingeniería genética, mediante 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.

Actúa regulando la producción y la liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Se indica en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mieloablativa, en pacientes con leucemia mielocítica aguda (LMA), en pacientes que son sometidos a trasplante de médula ósea (TMO), en pacientes sometidos a recolección de progenitores de médula ósea periféricos (SCP) y en pacientes con neutropenia crónica severa (NCS).

El filgrastim reduce significativamente la incidencia, la gravedad y la duración de la neutropenia, cuando se aplica a pacientes sometidos a quimioterapia. Además, los pacientes requieren un menor número de ingresos hospitalarios, disminuyendo también el período de hospitalización.

Este medicamento se presenta en forma de frasco ampolla y jeringa prellenada.



## Dosis y Administración:

**Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mieloablativa:** La dosis recomendada de filgrastim es de 5 µg/kg/día, administrada por vía subcutánea (SC) o en forma de infusión intravenosa (IV) corta, de 15 a 30 minutos; diluida en una solución de dextrosa al 5%, una vez por día.

La dosis de filgrastim se puede incrementar en 5 µg/kg, por cada ciclo de quimioterapia, de acuerdo a la duración y la severidad del recuento absoluto de neutrófilos (RAN). Este fármaco se debe administrar por lo menos 24 horas luego de la administración de quimioterapia citotóxica, ya que no debería administrarse 24 hs antes del inicio del tratamiento citotóxico. Puede administrarse en forma diaria por más de dos semanas, hasta que el RAN sea de más de 10.000/mm<sup>3</sup>, una vez superado el nadir de neutrófilos esperable por la quimioterapia.

La duración del tratamiento con filgrastim depende del potencial mielosupresivo de la quimioterapia empleada. Cuando el RAN supere los 10.000/mm<sup>3</sup> se debe discontinuar el tratamiento con filgrastim.

**Pacientes que son sometidos a trasplante de médula ósea (TMO):** La dosis recomendada de filgrastim luego de una TMO es de 10 µg/kg/día, en forma de infusión IV de 4 a 24 hs o como infusión continua SC de 24 hs.

Este fármaco se puede administrar dentro de las primeras 24 hs de efectuado el procedimiento.

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

RAN > 1000 mm<sup>3</sup> por 3 días consecutivos = disminuir la dosis de filgrastim a 5 µg/kg/día

RAN > 1000 mm<sup>3</sup> por 3 días más = suspender el tratamiento con filgrastim

RAN < 1000 mm<sup>3</sup> = reiniciar con la dosis de filgrastim de 5 µg/kg/día

Si el RAN disminuye a menos de 1.000 mm<sup>3</sup> en cualquier momento durante la dosis de 5 µg/kg/día, el filgrastim puede ser aumentado a 10 µg/kg/día, y después seguir las dosis recién mencionadas.

**Pacientes sometidos a recolección de progenitores de médula ósea periféricos:** La dosis recomendada de filgrastim para la movilización de progenitores de médula ósea en sangre periférica es de 10 µg/kg/día, por vía SC, tanto sea en bolo, como en infusión continua. Se recomienda que el filgrastim se aplique por lo menos durante 4 días antes de la primera leucaféresis y continúe hasta la última.

Aunque la duración óptima del filgrastim y el esquema de leucaféresis no está bien establecida, la administración de filgrastim por 6 a 7 días con procedimientos de leucaféresis en los días 5, 6 y 7 fue hallada segura y efectiva.

El recuento de neutrófilos debe ser monitoreado luego de 4 días de tratamiento con filgrastim.

**Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS):** El filgrastim puede ser administrado a aquellos pacientes con diagnóstico de neutropenia congénita, cíclica o idiopática, cuando esté definitivamente confirmada.

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

En circunstancias excepcionales, en pacientes con neutropenia congénita se pueden requerir dosis de filgrastim  $\geq$  100 µg/kg/día.

**Neutropenia cíclica o idiopática:** La dosis recomendada de inicio es de 5 µg/kg/día en forma SC.

La dosis media diaria es de 2,1 µg/kg para la neutropenia cíclica y de 1,2 µg/kg para la neutropenia idiopática.

**Ajuste de dosis:** Para mantener un beneficio clínico es necesaria una administración diaria de filgrastim. La dosis debe ser ajustada para cada paciente en forma individual, de acuerdo al curso clínico.

Además, se debe tener en cuenta que el recuento de neutrófilos no debe ser utilizado como único parámetro de eficacia.

## Reacciones adversas:

**Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mieloablativa:** En los pacientes que recibieron filgrastim luego de la quimioterapia, la mayoría de las reacciones adversas pueden ser secundarias a la enfermedad de base o a la quimioterapia.

Se reportó dolor óseo en un 24% de los pacientes tratados con filgrastim. Este dolor se manifestó de forma moderada a severa, pudiendo ser controlado en la mayoría de los casos con antiinflamatorios no esteroideos. En algunos pacientes con dolor severo se llega a requerir el uso de analgésicos narcóticos.

En estudios aleatorios, doble ciego, con filgrastim luego de quimioterapia, en enfermos con cáncer de pulmón de células pequeñas se observaron los siguientes efectos adversos: aumento en los valores de ácido úrico, láctico deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, entre un 27% a 58%, siendo de leves a moderados; hipotensión transitoria (<90/60 mmHg), que no requiere tratamiento clínico y eventos cardíacos (infarto de miocardio, arritmias) en un 2,9%.

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

**Pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA):** Los efectos adversos observados en el grupo de pacientes tratados con filgrastim fueron: petequias en un 17%, epistaxis en un 9% y reacciones transfusionales en un 10%. En forma general, los efectos adversos hemorrágicos reportados fueron del 40%.

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

Los efectos adversos reportados en forma frecuente, en los pacientes tratados con filgrastim, fueron estomatitis, náuseas, vómitos, los cuales fueron de leve a moderados.

**Pacientes sometidos a recolección de progenitores de médula ósea periféricos (SCP):** El filgrastim es bien tolerado; el 44% de los pacientes presentó síntomas músculo esqueléticos, el 7% de los mismos cefaleas y en un 21% se observó un aumento transitorio en la fosfatasa alcalina.

El 65% de los enfermos presentó una anemia de leve a moderada y un 97%, plaquetopenia, (estos efectos también son reportados como secundarios a leucaféresis). De todas maneras, la posibilidad de que la movilización con filgrastim pueda contribuir a la anemia o trombocitopenia no ha sido descartada.

**Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS):** El dolor óseo, de intensidad leve a moderada, tuvo una frecuencia del 33%, siendo controlado con analgésicos no narcóticos. De la misma manera la incidencia de dolores músculo-esqueléticos fue elevada. En un 30% de los pacientes se observó una esplenomegalia clínicamente palpable, siendo menos del 3% sometido a una esplenectomía, con la salvedad que la mayoría de estos pacientes tenía antecedentes clínicos de esplenomegalia.

Se evidenció trombocitopenia (<50.000/mm<sup>3</sup>), en menos del 6% de los pacientes tratados con filgrastim. En la mayoría de los casos, el manejo de ésta se restringe a la disminución de la dosis de filgrastim. En general un 5% de los pacientes tiene un recuento que oscila entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup>.

Se observó epistaxis en un 15% de los pacientes y anemia en el 10% de los pacientes, siendo en la mayoría de los casos relacionada a frecuentes flebotomías, enfermedad crónica, y medicaciones concomitantes.

**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.

## Precauciones y advertencias:

Se advierte que se pueden presentar reacciones alérgicas en una proporción menor de 1 en 4.000 pacientes, al inicio del tratamiento con filgrastim o durante el mismo, con un cuadro clínico caracterizado por síntomas sistémicos, como: 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.

Se debe tener en cuenta que generalmente los enfermos que han tenido esta sintomatología, la pueden volver a repetir hasta en un 50%.

Pacientes con neutropenia crónica severa (NCS)

Se advierte que no ha sido establecida la seguridad ni la eficacia del filgrastim en el tratamiento de la neutropenia debido a alteraciones hematopoyéticas (por ejemplo, mielodisplasia o leucemia mieloide). Cabe señalar que antes de iniciar el tratamiento con filgrastim, debe estar firmemente diagnosticada la NCS.

Se debe tener en cuenta que durante la evolución de la NCS se observaron en algunos pacientes, la aparición de LMA y anomalías citogenéticas, sin el uso terapéutico de filgrastim. Las anomalías citogenéticas están asociadas, eventualmente, con la aparición de una LMA. Son desconocidos el efecto de filgrastim sobre estas anomalías y los efectos de la administración continua en estos pacientes. Si un paciente con NCS desarrolla anomalías citogenéticas, se debe evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento con filgrastim.

### Precauciones:

#### Administración simultánea con quimioterapia y radioterapia:

Se debe evitar el uso simultáneo de filgrastim con quimioterapia y radioterapia.

Se advierte que no ha sido establecida la seguridad o eficacia del filgrastim administrado en forma simultánea con quimioterapia citotóxica.

Se recomienda que no se debe usar el filgrastim en las 24 horas que siguen a una quimioterapia, como en las 24 horas que la preceden.

Además, la eficacia del filgrastim, no ha sido evaluada en pacientes que reciben quimioterapia que tienen un nadir tardío, como por ejemplo las nitrosoureas, o con mitomicina C, o con dosis mielosupresivas de antimetabólitos, como el 5-fluorouracilo.

Tampoco se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de filgrastim en pacientes que reciben radioterapia en forma concurrente.

#### Efectos potenciales sobre células malignas

El filgrastim, es un factor de crecimiento que estimula primariamente a los neutrófilos. De cualquier manera, la posibilidad de que el filgrastim pueda actuar como factor de crecimiento de otros tipos tumorales no está excluida. Además no se ha establecido aún la seguridad de filgrastim en la leucemia mieloide crónica (LMC) y la mielodisplasia.

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

#### Pacientes que reciben quimioterapia mielosupresiva:

Recuento de glóbulos blancos de 100.000/mm<sup>3</sup> o más, pueden ser observados aproximadamente en un 2% de los pacientes que reciben filgrastim a una dosis por encima de 5 µg/kg/día.

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 el tratamiento con filgrastim.

#### 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, el tratamiento con filgrastim debe continuarse hasta que las cifras de los glóbulos blancos alcancen valores de por lo menos 10.000/mm<sup>3</sup>. De ahí que 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.

Se advierte la aparición de vasculitis cutánea en menos de 1 en 7.000 pacientes tratados con filgrastim y 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.

Se recomienda que los pacientes pueden continuar con el filgrastim, pero con disminución de la dosis.

Se advierte que como no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas, el filgrastim debe ser usado durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo para el feto.

Se desconoce si el filgrastim es excretado por leche materna, pero teniendo en 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.

Aún no ha sido establecida la seguridad ni la eficacia del filgrastim en niños.

## Interacciones:

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

## Contraindicaciones:

El filgrastim está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas derivadas de la *Escherichia coli*, al mismo filgrastim o a cualquiera de los componentes de la formulación.

## Sobredosificación:

Si bien la eficacia del filgrastim ha sido demostrada a dosis que oscilan entre 4 a 8 µg/kg/día; la dosis máxima tolerada de este fármaco no ha sido determinada. Sin embargo algunos pacientes han recibido dosis mayores, como por ejemplo 138 µg/kg/día, sin la aparición de efectos tóxicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación con este medicamento se debe concurrir al centro asistencial más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACION	LABORATORIO
FILGEN	Filgrastim	Frasco Ampolla	Bioprofarma
FILGRASTIM DUNCAN	Filgrastim	Frasco Ampolla	Duncan
FILGRASTIM DUNCAN	Filgrastim	Frasco Ampolla	Everex-Oriental
FILGRATECH	Filgrastim	Jeringa prellenada	Biotechno Pharma
NEUPOGEN	Filgrastim	Jeringa prellenada	Roche
NEUTROFIL	Filgrastim	Frasco Ampolla	Varifarma
NEUTROMAX	Filgrastim	Frasco Ampolla	Biosidus
NEUTROPINE	Filgrastim	Frasco Ampolla	Gemabiotech
PEG NEUTROPINE 6MG	Filgrastim pegilado	Jeringa prellenada	Gemabiotech

www.cofa.org.ar

