

FILGRASTIM

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Solução injetável
300 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FILGRASTIM

filgrastim

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 300 mcg: embalagem com 5 frascos-ampola com 1 mL cada.

USO SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Filgrastim contém:

filgrastim.....300 mcg

Excipientes: sorbitol, polissorbato 80, ácido acético, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Filgrastim está indicado:

- em pacientes com câncer que recebem quimioterapia mielossupressora: filgrastim está indicado para diminuir a incidência de neutropenia febril e infecções em pacientes com neoplasias mieloablativas (exceto leucemia mielóide crônica e mielodisplasia) que recebem tratamento antineoplásico com drogas citotóxicas, associados com uma incidência significativa de neutropenia febril.
- em pacientes com câncer submetidos a transplante de medula óssea: filgrastim está indicado para reduzir a duração da neutropenia em pacientes que recebem tratamento com quimioterapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea ou de células tronco periféricas.
- em pacientes com neutropenia crônica grave (neutropenia congênita grave, neutropenia cíclica ou neutropenia idiopática): a administração prolongada de filgrastim está indicada para diminuir a incidência e duração de complicações da neutropenia (por exemplo: febre, infecções, úlceras orofaríngeas) em pacientes com neutropenia congênita grave, neutropenia cíclica ou neutropenia idiopática sintomáticas (histórico de infecções graves ou recorrentes). É necessária uma cuidadosa diferenciação de outros transtornos hematológicos.
- na neutropenia associada a aids: filgrastim está indicado para o tratamento de pacientes com aids que apresentam neutropenia persistente, associada a infecções por organismos oportunistas (como citomegalovírus) ou agentes anti-retrovirais (zidovudina, ganciclovir).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo randomizado, simples cego, estudou-se 70 pacientes que foram tratados com esquema AB ou BA. O primeiro grupo (AB) era o grupo de tratamento do estudo, recebendo o ciclo A de quimioterapia e posteriormente o G-CSF; o segundo grupo era o de controle (B), recebendo apenas quimioterapia. No segundo grupo (BA) os ciclos foram invertidos, sendo primeiramente realizado o ciclo B (quimioterapia isolada) e o segundo ciclo realizado era o A (quimioterapia seguida de G-CSF). A administração de G-CSF após a quimioterapia aumentou a contagem de leucócitos e neutrófilos de maneira significativa ($p<0,01$), reduziu a maneira como a contagem de leucócitos e neutrófilos decaíram após a quimioterapia ($p<0,01$), e reduziu a taxa de tratamentos com antibióticos. Os principais eventos adversos observados foram: dor óssea e mialgia (30%), dor no local da aplicação (8,6%), fadiga (7,1%), e sintomas semelhantes ao de gripe (2,9%). Todos esses eventos adversos foram leves a moderados, não necessitando de tratamento especial, e melhoraram após a descontinuação do tratamento.

Outro estudo avaliou a resposta e a toxicidade do esquema de quimioterapia CMD-G (cladribina, mitoxantrona, dexametasona e G-CSF) no tratamento dos linfomas não Hodgkin indolentes, recidivados ou refratários, em 15 pacientes. Foi realizado um total de 50 ciclos, observando-se resposta completa em 5 pacientes (33%), resposta parcial em 7, doença estável em 2 pacientes e 1 paciente não finalizou o tratamento. A resposta global foi de 87%. A toxicidade do esquema se mostrou leve em 16 pacientes e severa em 22, motivando a suspensão do tratamento em 3 casos. Nesse esquema, o uso do G-CSF possibilitou a ocorrência de menor mielossupressão, efeito adverso mais frequente nessa população.

Num estudo retrospectivo de corte transversal com 414 pacientes com diagnóstico de mieloma (156 pacientes), linfoma não hodgkin (188 pacientes), linfoma Hodgkin (69 pacientes) e neuroblastoma (1 paciente) submetidos à transplante autólogo de medula óssea, foi avaliada a resposta terapêutica aguda pós-transplante medida pela quantidade de células CD34+ para recuperação hematopoiética e contagem absoluta de neutrófilos. foi observado que o Filgrastim administrado na dose de 300µg ao dia, via subcutânea por 5 dias, levou à uma adequada recuperação de células CD34+ na mobilização de células precursoras hematopoiéticas. Nos pacientes tratados com a dose de 100µg ao dia por via subcutânea, houve a necessidade de 7 doses para alcançar acima de 1000 neutrófilos/mm³.

Em decorrência do desenho do estudo não há referência à frequência ou magnitude de eventos adversos em uso de Filgrastim.

Internal Report. Summary of Clinical Trial of G-CSF. Shanghai Medical University. China, Shanghai, December 2000.

Rosso A, et al. Cladribina (2-CDA), mitoxantrona, dexametasona y G-CSF en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH) indolentes, recaídos o refractarios. Pôster apresentado no XIV Congreso de La Sociedad Argentina de Hematología. 29 de septiembre al 2 de octubre de 1999. Mar Del Plata - Argentina.

FERRO, H.H. et al. Utilization study of filgrastim (Neutromax®) during autologous haematopoietic precursor transplantation for myeloma and lymphoma patients. Transfusion and Apheresis Science, v. 41, p. 87–93, 2009.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O filgrastim (código ATC L03AA02, fator estimulante de colônias de granulócitos, humano, recombinante, metionilado, r-met HuG-CSF) é uma proteína não glicosilada altamente purificada, composta por 175 aminoácidos.

O filgrastim é um fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) humano produzido pela tecnologia de DNA recombinante a partir de uma cepa da bactéria *Escherichia coli* modificada geneticamente pela adição de um gene que codifica para o G-CSF humano. A proteína possui uma sequência de aminoácidos idêntica a sequência esperada a partir do DNA do gene de G-CSF, com a adição do aminoácido metionina na posição N-terminal, necessário para a expressão na bactéria *E. coli*. Por ser produzido pela *E. coli*, o filgrastim não é glicosilado, diferindo da proteína natural.

Propriedades farmacodinâmicas

Os fatores estimulantes de colônias endógenos atuam sobre células progenitoras hematopoiéticas estimulando a proliferação e diferenciação das mesmas, assim como sobre algumas atividades funcionais das células diferenciadas.

Os fatores estimulantes de colônias recombinantes possuem a mesma atividade biológica que os de origem endógena. O filgrastim atua sobre as células progenitoras capazes de formar um tipo de célula diferenciada, o neutrófilo.

O fator estimulante de colônias de granulócitos humano regula a produção e liberação de neutrófilos a partir da medula óssea.

O filgrastim aumenta consideravelmente o número de neutrófilos no sangue periférico 24 horas após a sua administração, com um ligeiro aumento dos monócitos. Este efeito sobre os neutrófilos é dose-dependente.

A função dos neutrófilos humanos produzidos em resposta ao filgrastim é normal ou pode estar superior à habitual, como verificado ao estudar sua capacidade de realizar quimiotaxia e fagocitose. Após interromper o tratamento com filgrastim, a contagem de neutrófilos circulantes diminui em 50% ao final de 1 a 2 dias e se normaliza em um prazo de 1 a 7 dias.

O tratamento com filgrastim reduz significativamente a incidência, gravidade e duração da neutropenia e da neutropenia febril frequentemente observada nos pacientes tratados com quimioterapia citotóxica. Em comparação com os pacientes que recebem exclusivamente quimioterapia citotóxica, os pacientes tratados com filgrastim e quimioterapia citotóxica requerem um menor número de internações, a duração da hospitalização é menor e possuem uma redução no uso de antibióticos.

A utilização de filgrastim em pacientes com neutropenia crônica aumenta o número de neutrófilos e diminui o número de processos infecciosos.

Em pacientes com infecção pelo vírus HIV, o uso de filgrastim melhora o número de neutrófilos e, deste modo, evita reduzir a dose da medicação antiretroviral.

Propriedades farmacocinéticas

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de filgrastim, tanto se administrada por via intravenosa quanto subcutânea.

O filgrastim é detectado no sangue 5 minutos após a administração subcutânea. O número de neutrófilos começa a aumentar 4 horas após sua administração, atingindo seu valor máximo 2 a 8 horas após a administração subcutânea.

O volume de distribuição é aproximadamente de 150 ml/kg.

Após a administração subcutânea ou intravenosa, a depuração (*clearance*) de filgrastim segue uma cinética de primeira ordem. A meia-vida de eliminação de filgrastim, tanto em pacientes normais quanto em pacientes com câncer é de aproximadamente 3,5 horas com um *clearance* de aproximadamente 0,6 ml/min/kg.

A infusão contínua de filgrastim por um período de até 28 dias em pacientes na fase de convalescência de transplante autólogo de medula óssea não foi acompanhada de acúmulo do fármaco nem de alteração na sua meia-vida de eliminação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Filgrastim não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade ao filgrastim, a proteínas derivadas da *E. coli* e/ou a qualquer outro componente do medicamento.

Não deve ser administrado em pacientes portadores de neutropenia congênita grave (síndrome de Kostman) que apresentam anomalias citogenéticas.

Não deve ser administrado 24 horas (1 dia) antes ou após a quimioterapia ou radioterapia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Reações alérgicas

Foram notificadas reações alérgicas no início ou durante o tratamento em menos de 1 em cada 4.000 pacientes tratados com filgrastim. Estas reações foram caracterizadas por sintomas sistêmicos que envolveram pelo menos dois sistemas: frequentemente pele (*rash*, urticária, edema facial), sistema respiratório (dificuldade para respirar, dispnéia) e cardiovascular (hipotensão, taquicardia). Algumas reações aparecem durante a exposição inicial ao medicamento. As reações tendem a ocorrer 30 minutos após a administração e podem aparecer mais frequentemente em pacientes que recebem filgrastim por via intravenosa. A resolução rápida dos sintomas ocorre na maioria dos casos após a administração de anti-histamínicos, esteróides, broncodilatadores e/ou adrenalina. Os sintomas reapareceram em mais da metade dos pacientes que foram expostos novamente ao filgrastim.

Ruptura do baço

Em raras ocasiões, foi notificada a ruptura do baço após a administração de filgrastim, tanto em doadores sadios quanto em pacientes. Alguns destes casos foram fatais. Nos indivíduos que recebem filgrastim e apresentam dor no quadrante superior esquerdo do abdômen e/ou dor na cintura escapular deve ser avaliada a possibilidade de esplenomegalia ou ruptura do baço.

Síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA)

Foram notificados casos de síndrome do desconforto respiratório em pacientes neutropênicos com sepse que receberam filgrastim e desenvolveram febre, infiltrados pulmonares ou desconforto respiratório. Deve ser avaliada a possibilidade destes pacientes apresentarem SDRA. No caso da presença de SDRA, deve-se suspender a administração de filgrastim até a resolução da SDRA e oferecer ao paciente a assistência médica apropriada.

Doença de células falciformes

Foi relacionada ao uso de filgrastim a manifestação de crises graves de falcização, que em alguns casos levaram a morte de pacientes com doença de células falciformes. Somente médicos qualificados ou com experiência no tratamento de pacientes com doença de células falciformes podem prescrever filgrastim a estes pacientes e somente após uma cuidadosa avaliação dos potenciais riscos e benefícios.

Pacientes com neutropenia crônica grave

Como não foi estabelecida a eficácia e segurança do filgrastim no tratamento da neutropenia causada por outras desordens hematopoiéticas (por exemplo, síndrome mielodisplásica), deve-se confirmar o diagnóstico de neutropenia crônica grave antes de iniciar o tratamento com filgrastim.

Foram notificados casos de síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda no histórico natural da neutropenia congênita sem tratamento com citocinas, como também foram observadas anormalidades citogenéticas, transformação em síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda, nos pacientes com neutropenia crônica grave tratados com filgrastim. Os pacientes com neutropenia congênita grave e anomalias citogenéticas não devem receber filgrastim.

Se os pacientes com neutropenia congênita grave desenvolverem citogenética anormal ou mielodisplasia, o risco e o benefício de continuar o tratamento com filgrastim deve ser avaliado cuidadosamente.

Outros eventos adversos

Outros eventos adversos associados a administração do fator estimulante de colônias de granulócitos humano recombinante são listados: hipotensão transitória, epistaxe, anomalias urinárias (incluindo disúria, proteinúria e hematúria), osteoporose, exacerbação da artrite reumatóide, vasculite cutânea, trombocitopenia, anemia, queda transitória da glicemia, aumento do ácido úrico.

Precauções gerais

Uso simultâneo de quimioterapia e radioterapia

Não foi estabelecida a segurança e eficácia da administração simultânea de filgrastim com quimioterapia citotóxica. Devido a potencial sensibilidade das células mielóides em se dividirem rapidamente após a quimioterapia citotóxica, o filgrastim não deve ser administrado 24 horas antes e após a administração da quimioterapia citotóxica.

A eficácia do filgrastim não foi avaliada em pacientes que receberam quimioterapia associada com mielossupressão tardia, com mitomicina C ou com doses mielossupressoras de antimetabólitos tais como 5-fluoruracila.

Não foi avaliada a segurança e eficácia da administração simultânea de filgrastim com radioterapia. Deve ser evitado o uso simultâneo de filgrastim com quimioterapia e radioterapia.

Efeito potencial sobre células malignas

O filgrastim é um fator de crescimento que estimula principalmente os neutrófilos e seus precursores. No entanto, não se pode descartar a possibilidade de que o filgrastim atue como um fator de crescimento para algum tipo de tumor. Em um estudo randomizado versus placebo para avaliar os efeitos do filgrastim em pacientes com leucemia mielóide aguda submetidos a quimioterapia de indução, não houve diferença significativa no período livre de doença ou na sobrevida global. Não foi estabelecida a segurança de filgrastim em leucemia mielóide crônica e na mielodisplasia.

Leucocitose

A administração de filgrastim em doses superiores a 0,3 MUI/kg/dia (3 mcg/kg/dia) aumenta a contagem de leucócitos em até $100 \times 10^9/l$ ou mais, em 5% dos pacientes, sem que sejam observadas complicações ou eventos adversos. No entanto, é necessário controlar regularmente a contagem leucocitária durante o tratamento com filgrastim devido a possibilidade de aparecerem reações associadas a hiperleucocitose. Se, após o nadir leucocitário, for observada uma contagem de leucócitos superior a $50 \times 10^9/l$, a administração de filgrastim deve ser imediatamente interrompida.

Interrupção prematura do tratamento com filgrastim

Pacientes com câncer submetidos a quimioterapia mielossupressora

Comumente, foi observado um aumento temporário na contagem de neutrófilos 1 a 2 dias após o início do tratamento com filgrastim. No entanto, para uma boa resposta terapêutica, deve-se continuar o tratamento com filgrastim após a quimioterapia até alcançar contagem de neutrófilos de $10 \times 10^9/l$. Portanto, não é recomendada a interrupção prematura do tratamento com filgrastim antes de normalizar a contagem de neutrófilos, após passar o nadir neutrofilico.

Imunogenicidade

Existe uma possibilidade teórica de que os anticorpos contra filgrastim possam ter uma reação cruzada com o fator estimulante de colônias de granulócitos endógeno (neutropenia mediada imunologicamente). No entanto, este evento não foi notificado em estudos clínicos ou durante a comercialização de filgrastim.

Riscos associados a quimioterapia com altas doses

Cuidado especial deve ser observado ao administrar quimioterapia com altas doses, uma vez que não foi demonstrada uma melhoria nos resultados obtidos nos tumores e seu uso aumenta a toxicidade cardíaca, pulmonar, neurológica e dermatológica (ver informações dos diferentes agentes quimioterápicos). O

tratamento com filgrastim não impede o desenvolvimento de trombocitopenia ou de anemia secundária a quimioterapia mielossupressora. Como o tratamento com filgrastim permite administrar quimioterapia com doses mais elevadas (por exemplo, nas doses completas previstas no protocolo), ocasionalmente pode-se aumentar o risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular das plaquetas e do hematócrito, especialmente quando são administrados agentes quimioterápicos conhecidamente trombocitopênicos, associados ou isoladamente.

Outras precauções especiais

A monitorização da densidade óssea está indicada em pacientes com osteoporose submetidos a tratamento contínuo com filgrastim por mais de 6 meses. Não foram realizados estudos com filgrastim em pacientes com insuficiência renal ou hepática grave, e, portanto, o uso de filgrastim não é recomendado neste grupo de pacientes. Do mesmo modo, não se conhece o efeito de filgrastim nos pacientes com uma diminuição substancial das células progenitoras de série mielóide. O filgrastim atua principalmente sobre os precursores de neutrófilos para exercer seu efeito elevando a contagem de neutrófilos. Portanto, em pacientes com precursores de neutrófilos reduzidos (tais como os tratados prolongadamente com radioterapia ou quimioterapia), a resposta ao filgrastim pode estar reduzida.

Cuidados e advertências para populações especiais

Pacientes com câncer submetidos a quimioterapia citotóxica

Deve ser realizado hemograma completo e contagem de plaquetas antes do início do tratamento com quimioterapia e a intervalos regulares (duas vezes por semana) durante o tratamento com filgrastim. Após a quimioterapia citotóxica, o nadir neutrofílico ocorreu de forma antecipada durante os ciclos quando se administrou filgrastim e a contagem diferencial de leucócitos mostrou um desvio para a esquerda, incluindo a aparição de promielócitos e mieloblastos. Além disso, reduziu-se a duração da neutropenia grave e normalizou-se a contagem de neutrófilos. Portanto, recomenda-se o controle regular dos leucócitos, especialmente no momento da recuperação do nadir pós quimioterapia, para evitar leucocitose excessiva.

Pacientes com câncer submetidos a transplante de medula óssea

Recomenda-se realizar hemogramas completos e contagem de plaquetas pelo menos três vezes por semana após o transplante de medula.

Pacientes com neutropenia crônica grave

Deve ser realizado, duas vezes por semana, hemograma com contagem diferencial e contagem de plaquetas durante as quatro primeiras semanas de tratamento com filgrastim e durante as duas semanas seguintes a qualquer ajuste na dose. Quando o paciente se estabilizar clinicamente, deve ser realizado hemograma com contagem diferencial e contagem de plaquetas uma vez por mês, durante o primeiro ano de tratamento. Após este período, se o paciente continuar estável, recomenda-se realizar hemogramas de rotina (pelo menos trimestralmente). Além disso, naqueles pacientes com neutropenia congênita, deve ser realizado anualmente avaliações citogenéticas e da medula óssea.

Foram observados os seguintes resultados de exames laboratoriais em estudos clínicos:

- Frequentemente, foram observadas flutuações cíclicas na contagem de neutrófilos, em pacientes com neutropenia congênita e idiopática após o início do tratamento com filgrastim.
- Geralmente, a contagem de plaquetas se encontra acima do limite normal antes do tratamento com filgrastim. A contagem de plaquetas diminuiu com o tratamento com filgrastim, mas se manteve dentro dos limites normais.
- Foram observadas formas mielóides imaturas no sangue periférico na maioria dos pacientes, incluindo a aparição de metamielócitos. Em alguns pacientes, foram observados promielócitos e mieloblastos.
- Ocasionalmente, foram observados aumentos relativos na quantidade de eosinófilos e basófilos circulantes, não consistentes com os aumentos observados no tratamento com filgrastim.
- Foram observados aumentos nos níveis de ácido úrico sérico e desidrogenase láctica.

Uso em crianças

Não foram realizados estudos adequados sobre a relação entre a idade e o uso do filgrastim em crianças. Os estudos realizados em crianças não mostraram diferenças na farmacocinética do filgrastim comparados com os resultados obtidos a partir de estudos em adultos. Existem alguns dados limitados com respeito a seu uso em pacientes com neutropenia crônica grave. Os pacientes de 4 meses a 17 anos de idade tratados com filgrastim durante 18 meses não apresentaram alterações no crescimento e desenvolvimento, na maturação sexual ou na função endócrina. O filgrastim foi bem tolerado em

pacientes pediátricos tratados para neutropenia associada a quimioterapia. Um entre doze pacientes pediátricos apresentou esplenomegalia palpável e outro paciente apresentou dor osteomuscular.

Uso em idosos

Não foram realizados estudos sobre a relação entre a idade e o uso do filgrastim em pacientes idosos. No entanto, os estudos normalmente incluem pacientes idosos e não foram observados problemas específicos da idade que limitem o uso deste medicamento em pessoas idosas.

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade

Não foi estudado o potencial carcinogênico de filgrastim.

Não foram observados efeitos em relação a fertilidade em ratos macho e fêmea ou durante a gestação com doses de até 500 mcg/kg.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Foi demonstrado que a administração de filgrastim em coelhas prenhas, em doses 2 a 10 vezes maiores que a dose utilizada em humanos, produz eventos adversos. Como não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, não se sabe se filgrastim possui efeito sobre o desenvolvimento do feto ou sobre a capacidade reprodutiva da mãe. No entanto, a literatura descreve a passagem de filgrastim pela placenta quando este é administrado a ratas prenhas no último período de gestação e a aparente passagem de filgrastim pela placenta menos de 30 horas antes do parto (< 30 semanas de gestação) em mulheres grávidas. Deve-se administrar filgrastim durante a gravidez somente se o benefício terapêutico justificar os possíveis riscos fetais.

Estudos em coelhos com doses de 80 mcg/kg/dia mostraram um aumento na incidência de aborto e embriofetalidade. A administração de doses de filgrastim de 100 mcg/kg/dia a coelhas durante o período de organogênese se relacionou com um aumento na reabsorção fetal, sangramento genitourinário, desenvolvimento de anomalias e diminuição do peso corporal, do número de nascimentos vivos e do consumo de alimento. Não foram observadas anomalias externas nos fetos. Estudos em ratas demonstraram que o filgrastim não está associado a efeitos letais, teratogênicos ou de comportamento no feto ao ser administrado diariamente por via intravenosa durante o período de organogênese com doses de até 575 mcg/kg/dia.

Foi observado um retardo na diferenciação externa de ratos filhotes de mães tratadas com > 20 mcg/kg/dia (separação de aurículas e descida dos testículos) e um leve retardo no crescimento, possivelmente devido ao baixo peso corporal das fêmeas durante a gestação e amamentação.

Os filhotes de mães tratadas com 100 mcg/kg/dia mostraram diminuição do peso corporal ao nascer e índice de sobrevivência levemente inferior a quatro dias.

Não se sabe se filgrastim é excretado no leite materno; portanto, o uso de filgrastim em mulheres lactantes não é recomendado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi estabelecida a segurança e eficácia do filgrastim quando administrado no mesmo dia da quimioterapia citotóxica mielossupressora. Devido a sensibilidade das células mielóides na fase de divisão rápida, o uso de filgrastim não é recomendado 24 horas antes ou após a aplicação deste tipo de quimioterapia.

Não foram realizados até o momento estudos clínicos sobre a interação do filgrastim com outros fatores de crescimento hematopoiéticos ou citocinas.

A literatura cita ainda as seguintes interações, apesar de não possuírem significância clínica relevante:

Efeito da interação: aumento maior que o esperado no aumento dos neutrófilos.

Medicamento: lítio.

Efeito da interação: prolongamento da duração da neutropenia.

Medicamento: topotecana.

Efeito da interação: neuropatia periférica severa.

Medicamento: vincristina.

A literatura cita ainda as seguintes alterações laboratoriais, apesar de não possuírem significância clínica relevante: flutuações cíclicas da contagem de neutrófilos em pacientes com neutropenia congênita ou idiopática, contagem de plaquetas abaixo do valor encontrado previamente ao tratamento com filgrastim,

presença de formas mielóides imaturas no sangue periférico (metamielócitos, promielócitos e até mieloblastos), aumento da contagem de eosinófilos e basófilos circulantes, aumento dos níveis de ácido úrico sérico e DHL.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar.

Não reutilizar o frasco-ampola após retirar a dose a ser administrada. Desprezar o resto do produto.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: líquido límpido e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de diluição

Se necessário, o filgrastim pode ser diluído em solução de glicose a 5%. Uma vez diluído, o produto pode ser adsorvido por vidro ou materiais plásticos. Entretanto, se a diluição for realizada conforme as instruções a seguir, o preparado é compatível com vidro e com uma variedade de materiais plásticos, como PVC, poliolefina (copolímero do polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Quando o produto for diluído a uma concentração inferior a 1,5 MUI/ml (15 mcg/ml) de filgrastim, deve-se adicionar albumina sérica humana até uma concentração final de 2 mg/ml.

Por exemplo: para um volume de injeção final de 20 ml, deve-se adicionar 0,2 ml de uma solução de albumina humana a 20% a doses de filgrastim inferiores a 30 MUI (300 mcg).

Não se recomenda diluir a uma concentração final inferior a 0,2 MUI/ml (2 mcg/ml).

Nunca diluir o produto com solução salina, já que pode precipitar.

Não reutilizar o frasco-ampola após retirar a dose a ser administrada. Desprezar o resto do produto.

Incompatibilidade: não se deve diluir o filgrastim em soluções salinas.

Posologia

Pacientes submetidos a quimioterapia mielossupressora

A dose recomendada de filgrastim é de 0,5 MUI (5 mcg)/kg/dia. A dose inicial de filgrastim deve ser administrada apenas 24 horas após a quimioterapia citotóxica. O filgrastim é administrado por via subcutânea ou infusão intravenosa (30 minutos). Deve-se continuar a administração diária de filgrastim até que a contagem de neutrófilos tenha se normalizado após superar o nadir de neutrófilos esperado. Em geral o tempo de tratamento é de 14 dias, podendo variar de acordo com o tipo, dose e protocolo da quimioterapia citotóxica aplicada. Os pacientes submetidos a quimioterapia citotóxica apresentam um aumento típico e transitório dos neutrófilos 1-2 dias após o início do tratamento com filgrastim. Entretanto, para manter a resposta terapêutica, o tratamento com filgrastim não deve ser interrompido até que a contagem de neutrófilos tenha se normalizado após superar o nadir de neutrófilos esperado. A descontinuação prematura do tratamento com filgrastim antes de alcançar o nadir neutrofílico não é recomendada.

Se necessário, pode-se aumentar a dose em incrementos de 5 mcg/kg por cada ciclo de quimioterapia.

Pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea

A dose inicial recomendada de filgrastim é de 1,0 MUI (10 mcg)/kg/dia, por infusão intravenosa (foram utilizadas diversas durações: cerca de 30 minutos, 4 horas ou 24 horas) ou subcutânea (24 horas), usualmente por até 21 dias, começando 2 a 4 horas após a infusão da medula óssea mas não antes de 24 horas após a última dose de quimioterapia. Não se conhece a eficácia e segurança da administração de filgrastim durante períodos superiores a 28 dias neste grupo de pacientes.

Uma vez superado o nadir de neutrófilos, quando a contagem absoluta de neutrófilos alcança $1,0 \times 10^9/l$, a dose diária de filgrastim pode ser reduzida para 0,5 MUI (5 mcg)/kg/dia.

Se a contagem absoluta de neutrófilos exceder $1,0 \times 10^9/l$ por mais de três dias consecutivos, a terapia com filgrastim deve ser descontinuada. Se a contagem absoluta de neutrófilos diminuir para abaixo deste valor, pode-se manter a dose em 5 mcg/kg/dia.

Se a contagem absoluta de neutrófilos diminuir para menos de $1,0 \times 10^9/l$, enquanto o paciente recebe uma dose de 5 mcg/kg/dia, esta pode aumentada para 1,0 MUI (10 mcg)/kg/dia.

Pacientes com neutropenia crônica grave

Neutropenia congênita

A dose recomendada é de 1,2 MUI (12 mcg)/kg/dia em uma única dose ou em doses divididas por via subcutânea. Ajustar de acordo com a resposta obtida.

Neutropenia cíclica ou idiopática

A dose recomendada é de 0,5 MUI (5 mcg)/kg/dia. É necessário realizar ajustes periódicos da dose para manter a contagem de neutrófilos entre 1.500 e 10.000 neutrófilos/mm³.

Pacientes com neutropenia associada a aids

A dose inicial recomendada é de 0,1 MUI (1 mcg)/kg/dia, aumentando, se necessário, até que a contagem absoluta de neutrófilos alcance valores normais (usualmente até um máximo de 0,4 MUI/kg/dia). Em seguida, ajustar a dose até manter a contagem absoluta de neutrófilos dentro dos valores normais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Existem relativamente poucos eventos adversos relacionados com a administração do fator estimulante de colônias de granulócitos. A maioria dos eventos adversos notificados deve-se a tumores ocultos ou tratamentos citotóxicos (febre, infecção e mucosite) e tem sua frequência diminuída quando se utiliza o fator estimulante de colônias de granulócitos. Somente são detalhados abaixo aqueles eventos adversos especificamente causados pelo fator estimulante de colônias de granulócitos.

Não foi detectado o desenvolvimento de anticorpos contra filgrastim (rG-CSF) no tratamento de 500 pacientes pelo período de aproximadamente dois anos, assim como também não foi observada uma diminuição da resposta.

A administração de doses recomendadas de filgrastim é associada frequentemente a dores osteomusculares que, geralmente, são de natureza leve a moderada e são controladas com analgésicos convencionais. Raramente sua intensidade é grave. Outros eventos adversos incluem artralgias (dor nas articulações); dor óssea (dor nas costas ou na pelve; dor nos braços e pernas); dor de cabeça leve a moderada; erupção ou coceira. As artralgias e mialgias aparentemente aparecem quando a contagem dos granulócitos se normaliza. A dor aparece geralmente nas extremidades inferiores. Frequentemente a dor nos ossos é de intensidade leve a moderada e pode ser tratada com analgésicos. Isto ocorre em 20 a 50% dos pacientes e está relacionado com a dose. A dor desaparece algumas horas após a eliminação do fator estimulante de colônias de granulócitos, mas geralmente desaparece inclusive se o tratamento continua. A dor nos ossos é provavelmente consequência da expansão da medula óssea; ocorre durante 1 a 3 dias antes da recuperação mielóide e do aumento de neutrófilos no sangue periférico. Origina-se nos sítios que contêm medula óssea, incluindo o esterno, a coluna dorsal, a pelve e os ossos largos. Pode observar-se *rash* cutâneo, geralmente com erupção generalizada e leve. Outro evento adverso possível é o enrijecimento e dor no local da injeção por via subcutânea.

Os eventos secundários menos frequentes compreendem as anomalias urinárias (predominantemente a disúria leve a moderada). Ocasionalmente, foi descrita uma diminuição transitória da pressão arterial, que não necessita de tratamento. Com relativa frequência, foi observada elevação reversível, dose-dependente e geralmente leve a moderada da desidrogenase láctica (DHL), fosfatase alcalina, ácido úrico sérico e gama-glutamyltranspeptidase. Foram detectadas quantidades de leucócitos de $100 \times 10^9/l$ ou superiores em menos de 5% dos pacientes tratados com filgrastim com doses maiores de 0,3 MUI/kg/dia (3 mcg/kg/dia), ainda que sem complicações aparentes para estes pacientes. O filgrastim não aumenta a incidência de eventos adversos associados a quimioterapia citotóxica. A frequência de eventos adversos em pacientes tratados com filgrastim/quimioterapia e placebo/quimioterapia foi similar e consistiu em náuseas e vômitos, alopecia, diarreia, fadiga, anorexia, mucosite, dor de cabeça, tosse, erupção, dor torácica, debilidade generalizada, dor de garganta, constipação e dor não especificada. Em raras ocasiões foram descritos transtornos vasculares em pacientes submetidos a quimioterapia com doses elevadas, seguida de transplante autólogo de medula óssea, ainda que não foi possível estabelecer uma relação causal com o filgrastim.

Os eventos com rara incidência incluem alergia e choque anafilático; esplenomegalia (geralmente assintomática); arritmia supraventricular transitória (batimentos rápidos ou irregulares); síndrome de Sweet (febre; feridas na pele); vasculite (feridas na pele).

Foi notificada esplenomegalia em pacientes que recebem filgrastim por neutropenia cíclica. A esplenomegalia subclínica ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes e a esplenomegalia clínica em 3% dos pacientes em tratamento crônico com filgrastim. O aparecimento da síndrome de Sweet (também conhecida como neutropenia febril aguda) coincide com o aumento do número de neutrófilos. Os eventos adversos relatados com maior frequência foram febre, fadiga, dor de cabeça e dor muscular. A febre e a fadiga foram geralmente reversíveis após 72 horas da interrupção do tratamento. As reações adversas listadas na Tabela 1 baseiam-se na experiência em estudos clínicos e pós-comercialização. A seguinte convenção foi utilizada para classificar as frequências: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100 e < 1/10); rara (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000); desconhecida. Os eventos adversos são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 - Reações adversas notificadas durante estudos clínicos ou pós- comercialização do filgrastim	
Classe de sistema de órgãos	Reações adversas
Afecções hematológicas e do sistema linfático Muito comum: Desconhecida:	Anemia, leucocitose, síndrome mielodisplásica, trombocitopenia Crise de falcização em pacientes predispostos, histiocitose
Afecções do sistema imunológico Rara: Desconhecida:	Reação alérgica ao filgrastim Anafilaxia
Afecções do sistema endócrino Comum: Desconhecida:	Hiperuricemia (aumento do ácido úrico) Hipotireoidismo (diminuição da função da tireóide)
Afecções do sistema nervoso Muito comum: Desconhecida:	Dor de cabeça Leucoencefalopatia
Sistema Cardiovascular Desconhecida:	Arritmia cardíaca, pressão baixa, infarto agudo do miocárdio, alteração eletrocardiográfica (alteração ST), desmaio
Afecções respiratórias, torácicas e do mediastino Muito comum: Desconhecida:	Epistaxe (sangramento nasal) síndrome do desconforto respiratório agudo, hemoptise (sangue no escarro), hemorragia pulmonar, toxicidade pulmonar
Afecções gastrintestinais Muito comum: Rara:	Náuseas e vômitos Alteração de paladar
Afecções hepato-biliares Comum: Desconhecida:	Aumento de DHL e fosfatase alcalina Hepatotoxicidade
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Desconhecida:	Abscesso, eritema nodoso, foliculite, erupção liquenóide, celulite, psoríase, pioderma gangrenoso, <i>rash</i> , vasculite da pele
Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito comum: Desconhecida:	Dor óssea Osteopenia (perda de cálcio nos ossos)
Afecções renais e urinárias Desconhecida:	Falência renal, glomerulonefrite rapidamente progressiva
Afecções gerais Muito comum:	Febre

Desconhecida:	Esplenomegalia (aumento do baço), ruptura de baço
---------------	---

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em pacientes com câncer que recebem filgrastim como complemento da quimioterapia mielossupressora, recomenda-se evitar o risco potencial de leucocitose excessiva. Deve-se descontinuar o filgrastim se a contagem de neutrófilos superar os $10 \times 10^9/l$, após ter alcançado o nadir de neutrófilos induzido por quimioterapia. O uso de filgrastim além de $10 \times 10^9/l$, pode não resultar em nenhum benefício clínico adicional.

Não foi determinada a dose máxima tolerada de filgrastim. Em alguns casos, a administração de doses de até 70 mcg/kg/dia de filgrastim foram eficazes e bem toleradas.

Efeitos clínicos da superdose

Não são conhecidos os efeitos da superdose de filgrastim.

Baseados na sua relevância clínica foram selecionados os seguintes efeitos potenciais (possíveis sinais e sintomas entre parênteses):

Agudos e crônicos

Calafrios; dispnéia (falta de ar); leucocitose excessiva - geralmente assintomática; febre; dor de cabeça; mal estar; náuseas; erupção cutânea; taquicardia.

Tratamento da superdose

Em geral, a interrupção do tratamento com filgrastim é acompanhada de diminuição de 5% dos neutrófilos circulantes em um período de 1 a 2 dias, com normalização em um período de 1 a 7 dias.

Devem ser realizados estudos da função respiratória e contagem de leucócitos. Aqueles pacientes que tiverem confirmação ou suspeita de superdose intencional devem ser encaminhados para uma consulta psiquiátrica.

Diante de uma eventual superdose procurar o hospital mais próximo ou se comunicar com o CEATOX.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS 1.0573.0537

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Bio Sidus S.A.U.

Buenos Aires – Argentina

Importado e embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	/Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
XX/02/2024	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Injetável 300 mcg
28/10/2022	4878646/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/10/2022	4843947/22-9	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	-	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Injetável 300 mcg
21/09/2021	3737371/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução Injetável 300 mcg
25/03/2019	0262798/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2018	0967148/18-0	10305 – PRODUTO BIOLÓGICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/12/2018	VP III – DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Injetável 300 mcg

17/06/2013	0480841/13-0	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Solução Injetável 300 mcg
------------	--------------	---	-----	-----	-----	-----	-----------------------------------	--------	------------------------------