

**\*MODELO DE TEXTO DE BULA**  
(Texto de acordo com a RDC Nº 140 de 02/06/03)

## **GRANOCYTE® 34** **lenograstim**

### **Formas farmacêuticas e apresentações**

GRANOCYTE® apresenta-se na forma de liofilizado em frasco-ampola de dose única, acompanhado de seringa pré-enchida com diluente, contendo água para injeção.

- Caixa com 5 frascos-ampola a 33,6 MUI (263 µg) de lenograstim acompanhados de 5 seringas pré-enchidas com diluente (1 mL) + 2 agulhas (19 G para reconstituição e 26 G para administração).

### **USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO (acima de 2 anos de idade)**

Cada frasco-ampola contém:

lenograstim (rHuG-CSF) ..... 33,6 MUI\*  
excipientes q.s.p ..... 1 frasco-ampola  
(manitol, polissorbato 20, arginina, fenilalanina, metionina, ácido clorídrico para acerto de pH)

solvente:

água para injeção ..... 1 mL

\*33,6 MUI corresponde a 263 µg de lenograstim

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

##### **Propriedades farmacodinâmicas**

GRANOCYTE® [rHuG-CSF] pertence a um grupo de citocinas, proteínas biologicamente ativas, que regulam o crescimento e a diferenciação celular.

rHuG-CSF é um fator que estimula as células precursoras de neutrófilos e demonstrou aumentar a contagem das células CFU-S e CFU-GM no sangue periférico.

GRANOCYTE® induz um aumento marcante da contagem neutrofílica no sangue periférico 24 horas após a administração. As elevações da contagem neutrofílica são dose dependentes no intervalo de 1 - 10 µg/kg/dia. Na dose recomendada,

--

administrações repetidas levam a um aumento da resposta neutrofílica. Os neutrófilos produzidos em resposta ao GRANOCYTE® mostram funções quimiotáxica e fagocitária normais.

Como ocorre com outros fatores hematopoiéticos de crescimento, o G-CSF tem mostrado propriedades estimulantes sobre células endoteliais humanas *in vitro*.

O uso de GRANOCYTE® nos pacientes com transplante de medula óssea ou que são tratados com quimioterapia citotóxica levam a uma diminuição significativa na duração de neutropenia e complicações relacionadas.

A administração de GRANOCYTE®, em monoterapia ou após a quimioterapia, mobiliza as células precursoras do sangue periférico (PBPCs), que pode ser coletada ou infundida após alta dose de quimioterapia, no lugar de, ou em associação, ao transplante de medula óssea. A infusão de PBPCs obtidas por mobilização com GRANOCYTE® demonstrou capaz de reconstituir a hematopoiese e acelerar o enxerto.

Conseqüentemente, o tempo de independência de transfusão plaquetária foi reduzido após transplante de medula óssea autóloga.

Uma análise agrupada dos dados dos três estudos placebo-controlados duplo-cegos realizados em 861 pacientes (n= 411 ≥ 55 anos) demonstrou uma relação risco/benefício favorável da administração de lenograstim em pacientes acima de 55 anos submetidos a quimioterapia convencional para a leucemia mielóide aguda (LMA) “de novo”, com exceção de LMA com citogenética normal, exemplo: t (8; 21), t (15; 17) e inv (16).

O benefício nos sub-grupos de pacientes acima de 55 anos aparece na aceleração da recuperação neutrofílica induzida pelo lenograstim, no aumento da porcentagem de pacientes sem episódios infecciosos, redução na duração da infecção, redução do período de hospitalização e redução da duração de antibióticoterapia por via intravenosa. Entretanto, estes resultados benéficos não foram associados à diminuição da incidência de infecções graves ou com risco de vida nem à diminuição de mortalidade relacionada à infecção.

Dados de um estudo placebo-controlado duplo-cego que foi realizado em 446 pacientes com LMA “de novo” demonstraram que:

- em 99 pacientes do sub-grupo com citogenética normal, o tempo de sobrevida isenta de evento foi significativamente menor no grupo de lenograstim do que no grupo placebo. Complementarmente, o tempo de sobrevida global visou ser menor no grupo de lenograstim do que no grupo placebo;
- os mesmos resultados referente à sobrevida não foram encontrados no sub-grupo de pacientes com citogênese anormal.

### **Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de GRANOCYTE® é dose e tempo dependente.

Após administrações repetidas, as concentrações plasmáticas máximas do final da infusão intravenosa ou após a injeção subcutânea são proporcionais para a dose injetada, sem evidência de efeito cumulativo.

- A biodisponibilidade absoluta de GRANOCYTE® é de 30%, na dose recomendada. O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 1 L/kg e o tempo médio de permanência está próximo de 7 horas após administração subcutânea da dose.
- A meia-vida plasmática aparente após injeção subcutânea é de aproximadamente 3 - 4 horas no estado de equilíbrio (com doses repetidas), e mais curta (1,0 - 1,5 horas) após infusões intravenosas repetidas.
- O *clearance* plasmático de rHuG-CSF aumentou em 3 vezes (de 50 para 150 mL/min) após administrações repetidas por via subcutânea.
- GRANOCYTE® é pouco excretado na urina como composto inalterado (menos que 1% da dose), sendo metabolizado a peptídeos endógenos. Após repetidas injeções subcutâneas, as concentrações máximas são concluídas a 100 pg/mL/kg da dose recomendada. Há uma correlação positiva entre a dose e a concentração plasmática de GRANOCYTE®, e entre a resposta neutrofílica e a quantidade plasmática total de GRANOCYTE®.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

Nos estudos de toxicidade aguda (acima de 1000 µg/Kg/dia em camundongos) e estudos de toxicidade sub-aguda (acima de 100 µg/Kg/dia em macacos), os efeitos da superdosagem foram limitados a uma exacerbação reversível dos efeitos farmacológicos. Em estudos com ratos e coelhos, GRANOCYTE® não demonstrou efeitos teratogênicos. Foi observada uma incidência aumentada de abortos espontâneos em coelhos, mas não foi relatada malformações.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Eficácia de lenograstim foi demonstrada nos seguintes estudos:

Valteau-Couanet D, et al. Cost effectiveness of day 5 G-CSF (Lenograstim) administration after PBSC transplantation: results of a SFGM-TC randomised trial. *Bone Marrow Transplant* 2005 Sep;36(6):547-52.

Dunn CJ, et al. Lenograstim: an update of its pharmacological properties and use in chemotherapy-induced neutropenia and related clinical settings. *Drugs* 2000 Mar;59(3):681-717.

Kotake T, et al. Effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (lenograstim) on chemotherapy induced neutropenia in patients with urothelial cancer. *Int J Urol* 1999 Feb;6(2):61-7.

## **INDICAÇÕES**

GRANOCYTE® é indicado para:

- Redução na duração da neutropenia em pacientes (com neoplasias não-mielóides) submetidos a terapia mieloablativa seguida por transplante de medula óssea (TMO) em casos onde há alto risco de neutropenia severa prolongada.
- Redução da duração de neutropenia severa e complicações a ela associadas, em pacientes sendo tratados com quimioterapia citotóxica reconhecidamente associada à significativa incidência de neutropenia febril.
- Mobilização de células progenitoras (autólogas e alogênicas) periféricas sangüíneas (PBPCs).

Observação: A segurança do uso de GRANOCYTE® com agentes antineoplásicos caracterizados por mielotoxicidade cumulativa ou agindo predominante sobre a linhagem de plaquetas (nitrosouréia, mitomicina) não foi estabelecida nesta situação. A administração de GRANOCYTE® pode aumentar a toxicidade destes agentes, particularmente sobre as plaquetas.

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

GRANOCYTE® não deve ser administrado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao princípio ativo ou aos demais componentes da fórmula.

Não deve ser utilizado para aumentar a intensidade da dose de quimioterapia citotóxica além dos esquemas estabelecidos, visto que GRANOCYTE® pode reduzir a mielotoxicidade, sem afetar a toxicidade global de medicamentos citotóxicos. GRANOCYTE® não deve ser administrado concomitantemente a quimioterápicos citotóxicos.

GRANOCYTE® não deve ser administrado em pacientes com neoplasia mielóide que não seja a leucemia mielóide aguda “de novo”. Também não deve ser administrado em pacientes com leucemia mielóide aguda “de novo” com idade inferior a 55 anos e/ou em pacientes com leucemia mielóide aguda “de novo” com citogenética favorável, exemplo: t (8; 21), t (15; 17) e inv (16).

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

### Preparação de solução para injeção subcutânea:

- Asepticamente deve-se adicionar o conteúdo (água para injeção) de 1 seringa pré-enchida em 1 frasco-ampola de GRANOCYTE®.
- Agitar suavemente até a completa dissolução (aproximadamente 5 segundos). Não agitar vigorosamente.
- Administrar imediatamente por injeção subcutânea.

- -

### Preparação para infusão:

- . Asepticamente deve-se adicionar o conteúdo (água para injeção) de 1 seringa pré-enchida em 1 frasco-ampola de GRANOCYTE®.
- . Agitar suavemente até a completa dissolução (aproximadamente 5 segundos). Não agitar vigorosamente.
- . Retirar o volume desejado do frasco-ampola.
- . Diluir a solução reconstituída em solução de cloreto de sódio 0,9%.
- . Administrar pela via intravenosa.
- . Não é recomendado que a solução final de GRANOCYTE® após diluição tenha uma concentração menor do que 0,32 MUI/mL (2,5 µg/mL).
- . Em qualquer caso, 1 frasco de GRANOCYTE® reconstituído não deve ser diluído em mais do que 100 mL.
- . GRANOCYTE® é compatível com o equipo comumente usado para injeções (cloridrato de polivinila), quando diluído em solução salina.

### INSTRUÇÕES DE USO PARA AS APRESENTAÇÕES ACOMPANHADAS DE SERINGA PRÉ-ENCHIDA COM DILUENTE

Figura 1 - Remova o invólucro azul do frasco-ampola.



Figura 2 - Limpe a tampa de borracha.



Figura 3 - Remova uma seringa pré-enchida diluente e 2 agulhas (uma com cone marrom e uma com cone bege) do blister.

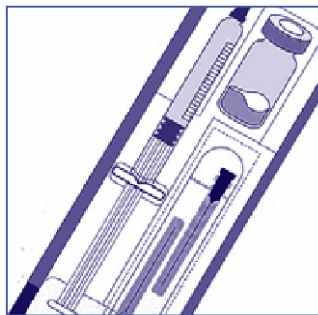


Figura 4 - Remova a tampa da seringa. Conecte a agulha com cone bege à seringa.

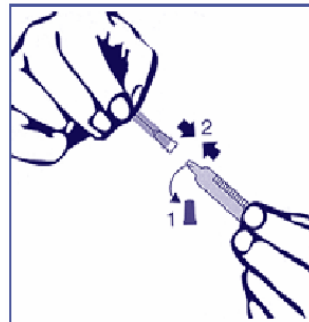


Figura 5 - Mantendo o frasco-ampola sob uma superfície horizontal, empurre a agulha da seringa pré-enchida através da tampa de borracha. Pressione o êmbolo da seringa para injetar o diluente no interior do frasco-ampola.

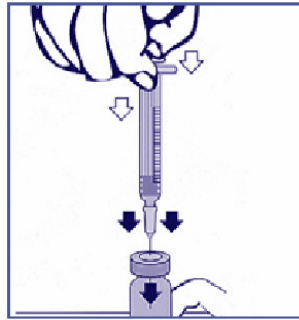


Figura 6 - Agite o frasco-ampola suavemente até completa dissolução (aproximadamente 5 segundos). Não agite com força.

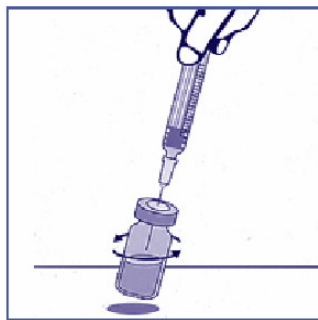


Figura 7 - Mantendo a agulha da seringa inserida no frasco-ampola, vire-o para baixo. Tenha certeza que o bisset da agulha está imerso na solução.

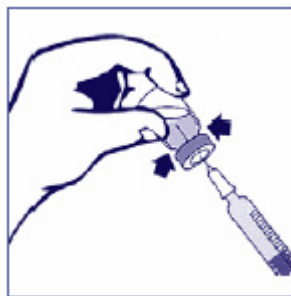


Figura 8 - Puxe o êmbolo da seringa, retirando a dose prescrita de GRANOCYTE® do frasco-ampola.

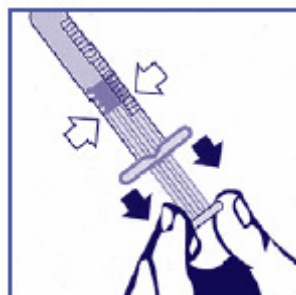


Figura 9 - Substitua a agulha com cone bege da seringa pela agulha com cone marrom.

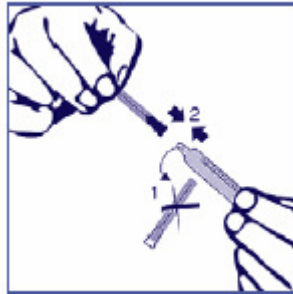
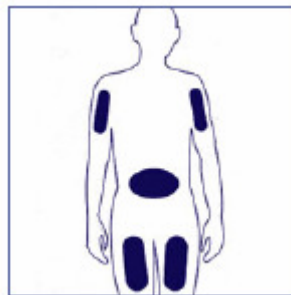


Figura 10 - Remova as bolhas de ar da seringa através de suaves batidas no seu corpo e movimentação do êmbolo.



Figuras 11 - Caso necessário, ajuste o volume a ser administrado. Agora GRANOCYTE® está pronto para uso devendo ser administrado imediatamente por via subcutânea.



### **Cuidados de Conservação depois de aberto**

Cada frasco de GRANOCYTE® destina-se a uma única administração.

A atividade de GRANOCYTE® não foi alterada após a diluição, desde que a solução resultante não apresente concentração final menor que 0,32 MUI/mL (2,5 µg/mL) e seja armazenada em temperatura de + 5°C ou + 25°C durante 24 horas.



GRANOCYTE® não deve ser reconstituído e/ou diluído por um período maior que 24 horas antes da administração. As soluções devem ser armazenadas sob refrigeração (+ 2°C a + 8°C).

A solução reconstituída ou diluída para infusão não utilizada deve ser descartada.

## **POSOLOGIA**

Deve ser usado somente pela via intravenosa ou subcutânea.

A dose recomendada de GRANOCYTE® é de 150 µg (19,2 MUI)/m<sup>2</sup>/dia, terapeuticamente equivalente a 5 µg (0,64 MUI)/kg/dia para:

- transplante de medula óssea;
- quimioterapia citotóxica;
- mobilização de PBPC após quimioterapia.

Um frasco-ampola de GRANOCYTE® pode, portanto, ser utilizado em pacientes com superfície corpórea de até 1,8 m<sup>2</sup>.

Para mobilização de PBPC com GRANOCYTE® em monoterapia, a dose recomendada é 10 µg (1,28 MUI)/kg/dia.

### **Adultos**

#### **· Em Transplante de Medula Óssea**

GRANOCYTE® deve ser administrado diariamente na dose recomendada de 150 µg (19,2 MUI)/m<sup>2</sup>/dia diluída em solução salina isotônica através de infusão intravenosa de 30 minutos; ou através de injeção subcutânea, iniciando-se um dia após o transplante (ver item INSTRUÇÕES DE USO). A administração das doses deve continuar até que se alcance o nadir esperado e a contagem neutrofílica retorne ao nível estável compatível com a interrupção do tratamento, com no máximo, e se necessário, 28 dias consecutivos de tratamento.

Espera-se que, no décimo quarto dia após o transplante de medula óssea, 50% dos pacientes já tenham alcançado a recuperação neutrofílica.

#### **· Em Quimioterapia Citotóxica**

GRANOCYTE® deve ser administrado diariamente na dose recomendada de 150 µg (19,2 MUI)/m<sup>2</sup>/dia através de injeção subcutânea, iniciando-se no dia seguinte ao término da quimioterapia (ver item INSTRUÇÕES DE USO). A administração diária de GRANOCYTE® deve se estender até que se alcance o nadir esperado e a contagem neutrofílica retorne a um nível estável compatível com a interrupção do tratamento, com no máximo, e se necessário, 28 dias consecutivos de tratamento.

Mesmo que ocorra um aumento transitório da contagem neutrofílica nos 2 primeiros dias de tratamento, com a continuação do tratamento, o nadir neutrofílico subsequente geralmente ocorre mais cedo e recupera-se mais rapidamente.

#### · **Na mobilização de células progenitoras do sangue periférico**

Após a quimioterapia, GRANOCYTE® deve ser administrado diariamente na dose recomendada de 150 µg (19,2 MUI)/m<sup>2</sup>/dia através de injeção subcutânea, iniciando-se no dia seguinte ao término da quimioterapia até que se alcance o nadir esperado e a contagem neutrofílica retorne a um intervalo normal compatível com a interrupção do tratamento.

Deve-se realizar leucoafereze quando a contagem de leucócitos aumentar após o nadir ou após a avaliação das células CD 34<sup>+</sup> no sangue, com um método validado. Para pacientes que não tenham sido submetidos à quimioterapia extensiva, a realização de uma leucoafereze é geralmente suficiente para obter a contagem mínima necessária ( $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD 34<sup>+</sup>/kg).

Na mobilização de PBPC em monoterapia, GRANOCYTE® deve ser administrado diariamente na dose recomendada de 10 µg (1,28 MUI)/kg/dia através de injeção subcutânea, durante 4 a 6 dias. Deve-se realizar leucoafereze entre o quinto e sétimo dias.

Em pacientes que não tenham sido submetidos à quimioterapia extensiva, a realização de uma leucoafereze é geralmente suficiente para obter a contagem mínima aceitável ( $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD 34<sup>+</sup>/kg).

Em doadores saudáveis, a dose de 10 µg/kg administrada por via subcutânea durante 5-6 dias promove um nível de células CD 34<sup>+</sup>  $\geq 3 \times 10^6$ /kg de peso corpóreo em 83% dos indivíduos, detectado em uma única leucoafereze e em 97%, detectado em 2 leucoafereses.

A terapia somente deve ser administrada em centro oncológico e/ou hematológico especializado.

#### **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração**

Somente o médico poderá estabelecer o procedimento adequado no caso de ocorrer algum desvio do esquema posológico estabelecido.

#### **ADVERTÊNCIAS**

##### Crescimento de célula maligna

GRANOCYTE®, fator estimulador da colônia de granulócitos (G-CSF), pode promover o crescimento de células mielóides *in vitro*, e efeito similar pode ser observado em algumas células não mielóides *in vitro*.

A segurança e eficácia da administração de GRANOCYTE® em pacientes com mielodisplasia, LMA secundária ou leucemia mielóide crônica não foram

--

estabelecidas. Portanto, GRANOCYTE® não deve ser utilizado nestas indicações. Deve-se empregar atenção especial para distinguir o diagnóstico de transformação do blasto da leucemia mielóide crônica do diagnóstico de leucemia mielóide aguda.

Ensaios clínicos não estabeleceram a influência de GRANOCYTE® na progressão da síndrome mielodisplásica para leucemia mielóide aguda. Recomenda-se atenção especial quando do uso de GRANOCYTE® na síndrome pré-leucêmica. Como alguns tumores com características não específicas podem excepcionalmente expressar um receptor G-CSF, é recomendável monitorar os pacientes para o crescimento novamente do tumor potencial durante o tratamento com G-CSF.

### Hiperleucocitose

Durante os estudos clínicos, não se observou contagem leucocitária maior do que  $50 \times 10^9/L$  em nenhum dos 174 pacientes tratados com  $5 \mu\text{g/kg/dia}$  ( $0,64 \text{ MU/kg/dia}$ ) após transplante de medula óssea. Uma contagem leucocitária maior que  $70 \times 10^9/L$  foi observada em menos de 5% dos pacientes que receberam quimioterapia e foram tratados com  $5 \mu\text{g/kg/dia}$  ( $0,64 \text{ MU/kg/dia}$ ) de GRANOCYTE®. Não se relatou nenhuma reação adversa diretamente atribuível a este grau de hiperleucocitose.

Contudo, devido aos riscos potenciais associados à hiperleucocitose severa, deve-se realizar contagem leucocitária em intervalos regulares durante o tratamento com GRANOCYTE®.

Se a contagem leucocitária exceder  $50 \times 10^9/L$  após o nadir esperado, GRANOCYTE® deve ser imediatamente descontinuado.

Quando GRANOCYTE® for utilizado para mobilizar as PBPCs, o tratamento deve ser interrompido caso a contagem leucocitária exceda  $70 \times 10^9/L$ .

### Reações adversas pulmonares

Foram relatados raros efeitos adversos pulmonares ( $> 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ), incluindo em particular pneumonia intersticial, após administração de G-CSFs.

O risco destes efeitos pode ser aumentado em pacientes recentemente diagnosticados com infiltração pulmonar ou pneumonia.

O aparecimento de sinais pulmonares (como tosse, febre e dispnéia) associados a sinais radiológicos (de infiltração pulmonar) e deterioração das funções pulmonares podem ser sinais preliminares de síndrome de desconforto respiratório agudo.

GRANOCYTE® deve ser descontinuado imediatamente e tratamento apropriado deve ser iniciado.

### No transplante de medula óssea

Deve-se empregar atenção especial para a regeneração das plaquetas, já que os estudos controlados demonstraram uma média mais baixa na contagem das

plaquetas em pacientes tratados com GRANOCYTE® do que nos pacientes recebendo placebo.

O efeito de GRANOCYTE® sobre a incidência e severidade da doença enxerto-versus-hospedeiro, aguda e crônica, não foi ainda bem determinada.

#### Riscos associados ao aumento da dose de quimioterapia

A segurança e a eficácia de GRANOCYTE® ainda deve ser estabelecida no contexto da intensificação da quimioterapia. GRANOCYTE® não deve ser utilizado para diminuir, além dos limites estabelecidos, os intervalos entre os ciclos de quimioterapia, nem para aumentar as doses da quimioterapia. As toxicidades não-mielóides foram fatores limitantes em estudos fase II de intensificação dos esquemas quimioterápicos com GRANOCYTE®.

#### Utilização de GRANOCYTE® durante os regimes quimioterápicos citotóxicos estabelecidos

Não é recomendada a utilização de GRANOCYTE® no período de 24 horas antes da quimioterapia até as 24 horas após a conclusão da quimioterapia (ver item Interações Medicamentosas).

#### Precauções especiais na mobilização de células progenitoras sangüíneas periféricas

- Escolha do método de mobilização

Estudos clínicos realizados numa única população de pacientes mostraram que a mobilização de PBPC foi maior quando utilizou-se GRANOCYTE® após quimioterapia, do que quando utilizado em monoterapia (medidas realizadas pelo mesmo laboratório). Contudo, a escolha entre estes dois métodos de mobilização deve ser avaliada em relação aos objetivos globais de tratamento para cada paciente.

- Exposição anterior à radioterapia e/ou aos agentes citotóxicos.

Pacientes anteriormente submetidos à quimioterapia intensiva e/ou radioterapia podem não apresentar mobilização de PBPC suficiente para atingir a contagem mínima aceitável ( $\geq 2 \times 10^6$  células CD 34<sup>+</sup>/kg) e conseqüentemente reconstituição hematológica adequada.

Deve-se definir um programa de transplante de PBPC no início do tratamento do paciente, dando-se atenção especial ao número de PBPCs mobilizados antes da administração de quimioterapia de alta dose. Em caso de baixas contagens, o programa de transplante de PBPC deve ser substituído por outras formas de tratamento.

- Avaliação da contagem de células progenitoras

- -

Deve-se dar atenção especial ao método de quantificação da contagem das células precursoras coletadas, assim como aos resultados da análise do fluxo citométrico do número de células CD 34<sup>+</sup>, que variam entre os diferentes laboratórios.

A recomendação de uma contagem mínima  $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD 34<sup>+</sup>/kg para obter reconstituição hematológica adequada é baseada na experiência publicada. Contudo, a contagem mínima de células CD 34<sup>+</sup> não está bem definida. Contagens  $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD 34<sup>+</sup>/kg estão associadas à recuperação mais rápida, inclusive plaquetária, enquanto resultados de contagens menores à recuperação mais lenta.

### Mobilização de PBPC nos doadores sadios

A mobilização de PBPC, um procedimento sem benefício direto para indivíduos sadios, deve cumprir estritamente com os regulamentos estabelecidos a doação de medula óssea, onde estes regulamentos foram estabelecidos.

A eficácia e segurança do uso de GRANOCYTE® não foram avaliadas em doadores acima de 60 anos, portanto a mobilização de PBPC não é recomendada nestes indivíduos. Com base em regulamentações locais e ausência de estudos específicos, não devem ser considerados doadores menores de idade.

O procedimento de mobilização de PBPC deve ser considerado para indivíduos que se ajustem aos critérios clínicos e laboratoriais normais necessários para classificação como doadores de medula óssea, principalmente valores hematológicos normais.

Observou-se hiperleucocitose acentuada ( $\geq 50 \times 10^9$  leucócitos/L) em 24% dos doadores avaliados em estudos.

Observou-se trombocitopenia ( $< 100 \times 10^9$  plaquetas/L) relacionada à aferese em 42% dos doadores avaliados, sendo que valores  $< 50 \times 10^9$ /L foram ocasionalmente observados após leucoafereze sem sinais clínicos e retorno dos valores normais em todos os casos.

Portanto, não se deve realizar mobilização de PBPC em doadores anticoagulados ou que apresentam alterações na hemostase. Em caso de necessidade de realização de mais do que uma leucoafereze, deve-se ter atenção redobrada em doadores com contagem plaquetária anterior à aferese  $< 100 \times 10^9$ /L; como regra geral, não se deve realizar aferese em casos de contagem plaquetária  $< 75 \times 10^9$ /L.

Deve-se evitar, se possível, a inserção de catéter venoso central levando-se em consideração o acesso venoso na seleção de doadores.

Dados de acompanhamento de doadores por longos períodos estão disponíveis em um pequeno número.

Em até 6 anos, não se relatou nenhuma seqüela a longo prazo após doação de PBPC. Contudo, o crescimento de clones de células mielóides malignas é um risco

- -

potencial. Recomenda-se, portanto, que os centros de aferese realizem um registro sistemático e acompanhamento das células-tronco do enxerto.

### Recipientes de células tronco alogênicas obtidas após mobilização de GRANOCYTE®

Células-tronco de enxerto alogênico podem ser associadas ao aumento do risco de doença enxerto-versus-hospedeiro crônica; sendo que dados de enxerto funcional a longo prazo permanecem raros.

### Outras precauções

Não foi estabelecida segurança e eficácia de GRANOCYTE® nos pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Em pacientes com reserva reduzida de medula óssea, por exemplo: após quimioterapia intensiva ou radioterapia extensiva, a resposta neutrofílica é algumas vezes diminuída e a segurança de GRANOCYTE® não foi estabelecida.

Foram relatados casos de esplenomegalia geralmente assintomáticos e casos isolados de ruptura esplênica tanto nos doadores sadios quanto nos pacientes após administração dos fatores estimuladores de colônia-granulócitos (G-CSFs). Portanto, o tamanho do baço deve ser cuidadosamente monitorizado (por exemplo: exame físico, ultra-som).

Um diagnóstico de ruptura esplênica deve ser considerado quando o paciente relatar dor abdominal do lado superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize GRANOCYTE® caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

### **Risco de uso por via de administração não recomendada**

Não há estudos dos efeitos de GRANOCYTE® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via intravenosa ou subcutânea, conforme recomendados pelo médico.

### **Gravidez**

A segurança do uso de GRANOCYTE® durante a gravidez não foi estabelecida. Estudos realizados com ratos e coelhos não mostraram evidência de que GRANOCYTE® é teratogênico. Verificou-se maior incidência de aborto espontâneo em coelhos, mas nenhuma malformação foi encontrada. Durante a gestação, o possível risco de GRANOCYTE® para o feto deve ser avaliado em relação aos benefícios terapêuticos esperados.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

*Categoria de risco na gravidez: categoria D.*

## **Lactação**

Não se tem conhecimento sobre a excreção de GRANOCYTE® no leite humano. O uso de GRANOCYTE® durante a amamentação não é recomendado.

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

- **Pacientes idosos**

Estudos clínicos com GRANOCYTE® incluíram um pequeno número de pacientes com idade até 70 anos, mas estudos especiais não foram realizados em idosos; portanto, não há recomendação específica de dosagem para idosos.

- **Crianças**

A segurança e eficácia de GRANOCYTE® foram estabelecidas em pacientes maiores de 2 anos, em transplante de medula óssea (TMO).

## **Restrições a grupos de risco**

- **Pacientes com insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal, a segurança e eficácia de GRANOCYTE® não foram estabelecidas.

- **Pacientes com insuficiência hepática**

Em pacientes com insuficiência hepática, a segurança e eficácia de GRANOCYTE® não foram estabelecidas.

Atenção diabéticos: contém manitol 25 mg/mL.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O tratamento com GRANOCYTE® durante as 24 horas anteriores e posteriores à quimioterapia é desaconselhado, devido à sensibilidade das células mielóides de rápida divisão à quimioterapia citotóxica (ver item Advertências).

Possíveis interações com outros fatores de crescimento ou citocinas permanecem por determinadas nos estudos clínicos.

## **Alimentos**

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de alimentos na ação de GRANOCYTE®.

## **Testes laboratoriais**

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de GRANOCYTE® em testes laboratoriais.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

### No Transplante de Medula Óssea (TMO)

Nos estudos controlados, a contagem plaquetária média foi mais baixa nos pacientes tratados com GRANOCYTE® do que nos pacientes recebendo placebo,

- -

sem aumento no número de casos de hemorragia. O número médio de dias entre o transplante e a última transfusão plaquetária foi comparável nos dois grupos.

Nos estudos controlados, a incidência de eventos adversos (15% em pelo menos um grupo de tratamento) mais freqüentemente relatadas foi idêntica em pacientes tratados com GRANOCYTE® ou com placebo.

Os eventos adversos foram os mesmos daqueles usualmente observados nos protocolos condicionados e aparentemente não estavam relacionados ao GRANOCYTE®. Estes eventos incluem: estomatite, febre, diarreia, *rash*, dor abdominal, vômito, alopecia, sépsis e infecção.

#### Na Neutropenia Induzida por Quimioterapia

A segurança de GRANOCYTE® quando utilizado em associação com agentes citotóxicos caracterizados por mielotoxicidade cumulativa ou toxicidade predominante sobre a linhagem das plaquetas (nitrosouréia, mitomicina), não foi estabelecida. O uso de GRANOCYTE® pode resultar em aumento da toxicidade destes agentes, principalmente sobre as plaquetas.

Em estudos clínicos, a incidência dos eventos adversos relacionados foi à mesma nos pacientes tratados com GRANOCYTE® assim como naqueles tratados com placebo.

Os efeitos mais freqüentemente relatados foram semelhantes àqueles observados em pacientes tratados com quimioterapia: alopecia, náusea, vômito, febre e cefaléia.

Relatou-se uma incidência levemente maior de dor óssea (aproximadamente 10%) e reação no local da injeção (aproximadamente 5%) em pacientes tratados com GRANOCYTE®.

#### Na Mobilização de Células Progenitoras Sangüíneas Periféricas

Quando GRANOCYTE® é administrado em indivíduos saudáveis, os eventos adversos clínicos mais comumente relatados foram: cefaléia (30%), dor óssea (23%), dor lombar (17,5%), astenia (11%), dor abdominal (6%) e dor (6 %).

O risco de ocorrência de dor é maior em doadores com valores altos de concentração plasmática de leucócitos, principalmente quando a contagem leucocitária é  $> 50 \times 10^9/L$ .

Hiperleucocitose  $\geq 50 \times 10^9/L$  foi relatada em 24% dos doadores e trombocitopenia (contagem plaquetária  $< 100 \times 10^9/L$ ) relacionada à aferese em 42%.

Observou-se aumento transitório de TGO e/ou TGP em 12% e fosfatase alcalina em 16% dos doadores.

#### Outras reações adversas



- -

*Efeitos no sistema imune:* Foram relatados casos muito raros de reações alérgicas incluindo casos isolados de choque anafilático durante o tratamento com GRANOCYTE®.

*Distúrbios respiratórios mediastinal e torácico:* Foram relatados raros efeitos adversos pulmonares, incluindo pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares e fibrose. Alguns destes efeitos causaram insuficiência respiratória ou síndrome do desconforto respiratório agudo algumas vezes com desfecho fatal (ver item Advertências).

*Efeitos subcutâneo e cutâneo:* Foram relatados casos muito raros de vasculite cutânea nos pacientes tratados com GRANOCYTE®.

Foram relatados casos muito raros de Síndrome de Sweet (dermatose neutrófila febril aguda), eritema nodoso e pioderma gangrenoso. Eles foram descritos principalmente em pacientes com doença hematológica maligna, uma condição conhecida por estar associada com dermatose neutrofílica, mas também em neutropenia não relacionada a malignidade.

Foram relatados casos muito raros de Síndrome de Lyell.

*Efeitos nos testes laboratoriais:* Foram freqüentemente relatados aumentos transitórios nos níveis LDH. Durante o tratamento com lenograstim foram relatados aumento de TGO, TGP e/ou fosfatase alcalina. Na maioria dos casos, após a interrupção de lenograstim houve melhora das alterações hepáticas.

*Efeitos no Baço:* Foram relatados casos de esplenomegalia geralmente assintomáticos e casos isolados de ruptura esplênica tanto em doadores sadios quanto em pacientes após administração de G-CSFs (ver item Advertências).

## **SUPERDOSE**

A interrupção do tratamento com GRANOCYTE® geralmente resulta na diminuição de 50% dos neutrófilos circulantes, num intervalo de 1 a 2 dias, com retorno aos níveis normais dentro de 1 a 7 dias.

Observou-se contagem leucocitária de aproximadamente  $50 \times 10^9/L$  em um dos três pacientes que receberam a dose mais elevada de  $40 \mu\text{g/kg/dia}$  ( $5,12 \text{ MUI/kg/dia}$ ) de GRANOCYTE® no quinto dia do tratamento.

Os efeitos da superdosagem com GRANOCYTE® não foram estabelecidos.

No homem, doses de até  $40 \mu\text{g/kg/dia}$  não foram associadas a nenhum efeito tóxico, exceto dor musculoesquelética.

## **ARMAZENAGEM**

GRANOCYTE® deve ser mantido em sua embalagem original e deve ser conservado em temperatura ambiente (entre  $15 - 30^\circ\text{C}$ ).

- -

**DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

M.S. n° 1.1300.0277

Farm. Resp: Antonia A. Oliveira  
CRF-SP 5.854

Fabricado por:

**CHUGAI PHARMACEUTICAL CO. LTD.**

5 - 1, Ukima 5-Chome  
Kita-ku, Tokyo - Japão

Importado por:

**AVENTIS PHARMA LTDA.**

Rua Conde Domingos Papais, 413  
Suzano - São Paulo  
CEP 08613-010  
C.N.P.J. 02.685.377/0008-23  
IB SPC210105

**Atendimento ao Consumidor 0800-703-0014  
[www.aventispharma.com.br](http://www.aventispharma.com.br)**

NÚMERO DE LOTE - DATA DE FABRICAÇÃO - PRAZO DE VALIDADE: VIDE  
CARTUCHO