

Granulokine® **filgrastim (G-CSF)**

Fator estimulador de colônias de granulócitos humanos metionil recombinante não-glicosilado (filgrastim, G-CSF)

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome do produto: Granulokine®

Nome genérico: filgrastim (G-CSF)

Forma farmacêutica e apresentação

Caixas contendo 1 seringa preenchida 0,5 mL de solução injetável contendo 30 MU (300mcg) de filgrastim.

USO ADULTO

Composição

Ingrediente ativo: filgrastim 30 milhões de unidades (MU)

Excipientes: Hidróxido de sódio, ácido acético glacial, sorbitol, polissorbato 80, água para injeção.

Cuidados de armazenamento

O **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** deve ser armazenado sob refrigeração entre 2° e 8° C.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Características químicas e farmacológicas

O fator estimulador de colônias de granulócitos humanos é uma glicoproteína que regula a produção e liberação dos neutrófilos funcionais da medula óssea. **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])**, que contém G-CSF recombinante (filgrastim), uma proteína altamente purificada, não-glicosilada, contendo 175 aminoácidos produzida em laboratório através de uma cepa de *Escherichia coli* manipulada geneticamente mediante a inclusão de um gene para o fator estimulador de colônias de granulócitos. Provoca aumentos evidentes nas contagens de neutrófilos no sangue periférico em vinte e quatro horas, com elevações mínimas dos monócitos. Em alguns pacientes com neutropenia crônica severa, **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** pode induzir um leve aumento no número de eosinófilos e basófilos circulantes; alguns destes pacientes podem também apresentar eosinofilia ou basofilia anterior ao tratamento. Os aumentos das contagens dos neutrófilos são dose-dependentes nas doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** apresentam função normal ou aumentada como demonstrado em testes de função quimiotática e fagocitária. Após o término da terapêutica com **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])**, a quantidade de neutrófilos circulantes diminui cerca de 50% em 1 a 2 dias, e para níveis normais em 1 a 7 dias.

O uso do **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica ou terapia mieloablativa leva a reduções significativas na incidência, severidade e duração da neutropenia e neutropenia febril.

Pacientes tratados com quimioterapia citotóxica e **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** requerem menor número de admissões hospitalares e dias de hospitalização, apresentando necessidade

reduzida de antibióticos quando comparados aos pacientes tratados apenas com quimioterapia citotóxica.

O uso de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) mantém a contagem neutrofílica normal, permitindo a administração da dose adequada de medicações anti-virais e/ou drogas mielossupressivas. Não há evidências de que pacientes infectados com o HIV, tratados com filgrastim, mostrem um aumento da replicação do HIV.

Farmacocinética

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica do G-CSF, seja administrado por via intravenosa como subcutânea. Após uma dose única de filgrastim variando de 1,7 a 69,0 mcg por kg (por infusão intravenosa superior a 30 minutos), níveis máximos de G-CSF entre 5 a 1840 ng/mL foram encontrados. Após administração subcutânea das doses recomendadas, concentrações séricas acima de 10 ng/mL foram mantidas por 8 a 16 horas, com picos séricos de concentração de 118 ng/mL. O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 mL/kg.

A depuração do G-CSF mostrou seguir a farmacocinética de primeira ordem após administração subcutânea e intravenosa. A meia-vida de eliminação sérica do G-CSF é de aproximadamente 3,5 horas com uma velocidade de depuração de aproximadamente 0,6 mL/kg/min.

A infusão contínua de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** por um período de até 28 dias, em pacientes recuperando-se de transplante autólogo de medula óssea, não resultou em evidência de acúmulo da droga e as meias-vidas de eliminação foram comparáveis.

Indicações

Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) está indicado para redução na duração da neutropenia e incidência da neutropenia febril nos pacientes com neoplasias não-mielóides tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida e para redução da duração da neutropenia e suas seqüelas clínicas nos pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

Contra-indicações

Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) não deve ser administrado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao produto ou aos seus componentes. **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** não deve ser administrado a pacientes portadores de neutropenia congênita grave (Síndrome de Kostman) com citogenética anormal.

Precauções e advertências

Recomenda-se atenção médica especial em pacientes com anemia falciforme, uma vez que crises de falcização podem ocorrer em pacientes falcêmicos em uso de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])**. Alguns casos foram relatados como fatais. É de extrema importância a avaliação cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios.

Casos muito raros de ruptura esplênica foram reportados em pacientes com câncer e em doadores saudáveis com alguma alteração esplênica e que estavam recebendo **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])**. Alguns desses casos foram fatais. Indivíduos recebendo **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** e que relatam dor na parte superior esquerda do abdômen e/ou na extremidade do ombro, devem ser avaliados com relação a aumento do baço ou possível ruptura esplênica.

Crescimento de células malignas

O fator estimulador de colônias de granulócitos pode promover o crescimento de células mielóides *in vitro* e efeitos semelhantes podem ser observados em algumas células não mielóides *in vitro*.

A segurança e eficácia da administração do Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) em pacientes com mielodisplasia, leucemia mielóide aguda ou leucemia mielóide crônica não foram estabelecidas. Portanto, devido à possibilidade de crescimento tumoral, o Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) deve ser administrado com extrema cautela em qualquer condição maligna com características mielóides. Estudos clínicos não estabeleceram ainda se o Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) influencia a progressão de síndromes mielodisplásicas para leucemia mielóide aguda. Assim, extrema cautela deve ser tomada ao se administrar Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) em qualquer condição mielóide pré-maligna.

Leucocitose

Uma contagem de leucócitos $\geq 100.000/\text{mm}^3$ foi observada em menos de 5% dos pacientes recebendo Granulokine® (filgrastim [G-CSF]), em doses superiores a 0,3 MU/kg/dia (3 mcg/kg/dia). Não foram relatados efeitos adversos diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. Contudo, devido aos riscos potenciais associados à leucocitose severa, contagens de leucócitos devem ser realizadas a intervalos regulares durante a terapêutica com Granulokine® (filgrastim [G-CSF]). Se a contagem leucocitária exceder $50.000/\text{mm}^3$ após o nadir esperado, Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) deve ser imediatamente descontinuado.

Riscos associados com altas doses de quimioterapia

Cuidado especial deve ser tomado ao se tratar pacientes com quimioterapia de altas doses visto que uma melhor resolução tumoral não tem sido demonstrada; doses altas de agentes quimioterápicos podem levar a um aumento de toxicidade, incluindo efeitos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos (consultar informação sobre prescrição específica dos agentes quimioterápicos utilizados).

O tratamento com Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) não exclui a possibilidade de trombocitopenia e anemia pela quimioterapia mielossupressora. Nestes pacientes, devido à possibilidade de receberem doses mais altas de quimioterapia (por exemplo, doses completas do esquema prescrito), existe maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomendam-se avaliações periódicas do hematócrito e contagem de plaquetas. Cautela especial deve ser adotada quando da administração de quimioterápicos, conhecidamente trombocitopênicos isolados ou em associação.

Contagem de células sanguíneas

Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser rigorosamente monitorada, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento com Granulokine® (filgrastim [G-CSF]). Alguns pacientes podem responder muito rapidamente e aumentar consideravelmente a quantidade de neutrófilos às doses iniciais de Granulokine® (filgrastim [G-CSF]). É recomendado que se faça uma CAN diária nos primeiros 2-3 dias de administração de Granulokine® (filgrastim [G-CSF]). Posteriormente, recomenda-se que a CAN seja determinada, pelo menos, duas vezes por semana nas primeiras duas semanas e, subseqüentemente, uma vez por semana ou a cada duas semanas, durante a terapia de manutenção. Durante a dosagem intermitente com 30 MU (300 mcg) de filgrastim, poderá haver flutuações na CAN ao longo do tempo. A fim de se determinar o nadir neutrofilico do paciente, recomenda-se que as amostras de sangue sejam colhidas imediatamente antes do início do tratamento.

Riscos associados com o aumento da dose de medicações mielossupressivas

Tratamento com Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) como monoterapia não evita anemia e trombocitopenia devido a medicações mielossupressoras.

Como resultado do potencial de receber altas doses ou um maior número destas medicações juntamente com uma terapia de Granulokine® (filgrastim [G-CSF]), o paciente poderá ter um risco maior de desenvolver trombocitopenia e anemia. Recomenda-se uma monitorização dos parâmetros celulares sanguíneos (vide “Contagem de células sanguíneas”).

Infecções causadas devido à mielossupressão

A neutropenia pode ser causada devido a infiltrações na medula óssea por infecções oportunistas, como o *Mycobacterium avium*, ou devido a doenças malignas, como o linfoma. Em pacientes com infiltrações medulares infecciosas ou malignas, deve ser administrada terapia apropriada para o tratamento da condição mórbida de base, em adição à administração de Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) para o tratamento de neutropenia.

Outras precauções especiais

A monitorização da densidade óssea pode ser indicada aos pacientes portadores de doenças osteoporóticas subjacentes submetidos à terapêutica com Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) por mais de 6 meses.

Não foram realizados estudos com Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) em pacientes com prejuízo severo das funções hepática e renal. Portanto, seu uso em pacientes destes grupos não pode ser recomendado.

Não foram estudados os efeitos do Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) em pacientes com redução substancial dos progenitores mielóides. Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) atua inicialmente nos precursores neutrofílicos para exercer seu efeito no aumento da contagem dos neutrófilos. Portanto, nos pacientes com redução de precursores, a resposta neutrofílica pode estar diminuída (nos casos tratados com radioterapia extensa ou quimioterapia).

Casos de neutropenia transitória, como as infecções virais, devem ser excluídos.

O Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) pode ter como efeito direto o aumento do baço. Trinta e um por cento dos pacientes estudados foram documentados como portadores de esplenomegalia. Aumentos no volume, demonstrados radiologicamente, ocorreram prematuramente durante a terapia com Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) e tenderam a manter um platô. Reduções na dose mostraram diminuir ou cessar a progressão do aumento esplênico, e em 3% dos pacientes, foi necessária a realização de esplenectomia. O volume do baço deve ser determinado regularmente através de palpação abdominal para a detecção de aumentos anormais.

Hematúria/proteinúria ocorreram em um pequeno número de pacientes. Análises urinárias devem ser regularmente realizadas para monitorar estes eventos.

A segurança e eficácia em neonatos e pacientes com neutropenia auto-imune não foram estabelecidas.

Gravidez e lactação

A segurança do Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) em gestantes não foi estabelecida. Não existem evidências de que o Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) seja teratogênico em estudos com ratos e coelhos. Uma incidência maior de perda de embriões foi observada em coelhos, mas nenhuma malformação foi verificada. Durante a gestação, o possível risco do uso de Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) para o feto deve ser avaliado com relação aos benefícios terapêuticos esperados.

Não se tem conhecimento da excreção do Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) no leite materno. Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) não está recomendado para o uso em

lactantes.

Interações medicamentosas

A segurança e eficácia do Granulokine® (filgrastim [G-CSF]), administrado no mesmo dia da quimioterapia citotóxica mielossupressora não foram estabelecidas. Considerando a sensibilidade das células mielóides de rápida divisão à quimioterapia citotóxica mielossupressora, o uso de Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) não é recomendado no período de 24 horas antes até 24 horas subsequentes à quimioterapia.

Possíveis interações com outros fatores de crescimento hematopoiéticos e citocinas não foram ainda investigados.

Mudança temporária de imagens ósseas pode ser associada à atividade hematopoiética aumentada da medula óssea, em resposta à terapia com fator de crescimento, o que deve ser considerado na interpretação dos resultados.

Reações adversas

A administração de Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) nas doses recomendadas está frequentemente associada com dor músculo-esquelética, em geral discreta ou moderada e ocasionalmente grave. A dor músculo-esquelética é geralmente controlada com os analgésicos clássicos.

Efeitos adversos menos frequentes incluíram anormalidades urinárias, predominantemente disúria leve ou moderada. Hipotensão transitória, sem necessidade de tratamento clínico, foi ocasionalmente relatada. Podem ocorrer elevações reversíveis, dose-dependentes, geralmente discretas ou moderadas da desidrogenase láctica, fosfatase alcalina, ácido úrico e gama-glutamil transferase. Contagens leucocitárias iguais ou superiores a 100.000/mm³, foram observadas em menos de 5% dos pacientes recebendo Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) em doses superiores a 0,3 MU/kg/dia (3 mcg/kg/dia). Nenhum efeito adverso diretamente atribuível a este grau de leucocitose foi relatado.

Em estudos clínicos randomizados, placebo-controlados, o Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) não aumentou a incidência dos eventos clínicos adversos associados à quimioterapia citotóxica. Os eventos adversos relatados com igual frequência nos pacientes tratados com Granulokine® (filgrastim [G-CSF])/quimioterapia e placebo/quimioterapia incluíram náusea e vômitos, alopecia, diarreia, fadiga, anorexia, mucosite, cefaléia, tosse, *rash* cutâneo, dor torácica, fraqueza generalizada, dor de garganta, obstipação e dor inespecífica.

Distúrbios vasculares, incluindo doença veno-oclusiva e distúrbios do volume hídrico, foram ocasionalmente relatados em pacientes submetidos à quimioterapia de altas doses pós-transplante autólogo de medula óssea. A associação causal com Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) não foi estabelecida.

Sintomas sugestivos de reações tipo alérgica têm sido reportadas em casos raros, e aproximadamente metade destes casos estavam relacionados com a dose inicial. Em alguns casos, a retomada da medicação resultou em recorrência dos sintomas.

Em estudos clínicos, pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, o único defeito considerado consistente e relacionado à administração de filgrastim foi a dor músculo-esquelética, predominantemente leve a moderada, dor óssea e mialgia. A incidência destes eventos foi similar à relatada em pacientes com câncer.

Reações alérgicas a Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) foram raramente reportadas em experiência pós-marketing. Porém, reações do tipo alérgicas incluindo anafilaxia, *rash* cutâneo e urticária, podem ocorrer no tratamento inicial ou subsequente, em pacientes alérgicos a um dos componentes de Granulokine® (filgrastim [G-CSF]). Se esta reação for recorrente ou séria, o tratamento com Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) deve ser descontinuado.

Posologia

Quimioterapia citotóxica estabelecida

A dose recomendada de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** é de 0,5 MU/kg/dia (5 mcg/kg/dia). O conteúdo de uma única seringa de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** com 30 milhões de unidades fornece, portanto, a dose diária necessária para um paciente com 60 kg. A primeira dose de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** não deve ser administrada em menos de 24 horas após a quimioterapia citotóxica mas sim dentro das 24 horas após a infusão da medula óssea. **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** deve ser administrado em injeção subcutânea diária ou em infusão intravenosa diária, diluída em solução glicosada a 5%, durante 30 minutos (vide "Diluição").

A administração diária de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** deve continuar até que o nadir neutrofílico esperado seja ultrapassado e a contagem dos neutrófilos tenha retornado a valores normais. Espera-se que a duração do tratamento necessária para preencher estes critérios seja de até 14 dias, dependendo do tipo, dose e esquema quimioterápico citotóxico utilizados.

Em pacientes sob quimioterapia citotóxica, uma elevação transitória da contagem de neutrófilos é tipicamente observada 1 a 2 dias após iniciada a terapêutica com **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])**. Entretanto para uma resposta terapêutica estável, o tratamento com **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** não deve ser descontinuado antes que o nadir esperado tenha sido ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha retornado aos valores normais. A descontinuação prematura da terapêutica com **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])**, antes do período do nadir neutrofílico esperado, não é recomendada.

Pacientes tratados com terapia mieloablativa seguida de transplante da medula óssea

A dose inicial recomendada de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** é de 1,0 MU/kg/dia (10 mcg/kg/dia) administrado em 30 minutos ou 24 horas por infusão endovenosa, ou 1,0 MU/kg/dia (10 mcg/kg/dia) administrado em 24 horas, de maneira contínua, por via subcutânea. **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** deve ser diluído em 20 mL de solução glicosada a 5% (vide "Diluição").

A primeira dose de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** não deve ser administrada nas 24 horas seguintes a quimioterapia citotóxica, mas sim dentro das 24 horas após a infusão da medula óssea.

Uma vez ultrapassado o nadir neutrofílico, a dose diária de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** deve ser titulada de acordo com a resposta neutrofílica, como segue:

Contagem de neutrófilos	Ajuste da dose de Granulokine® (filgrastim [G-CSF])
> 1000/mm ³ por 3 dias consecutivos	Reduzir para 0,5 MU/kg/dia
Se a CAN permanecer > 1000/mm ³ por mais 3 dias consecutivos	Descontinuar o Granulokine® (filgrastim [G-CSF])
Se a CAN diminuir para < 1000/mm ³ durante o período de tratamento, a dose de Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) deve ser re-escalada de acordo com as etapas acima.	

CAN = Contagem absoluta de neutrófilos.

Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) tem demonstrado eficácia e boa tolerabilidade neste contexto em doses até 70 mcg/kg/dia.

A eficácia e segurança da administração de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** por mais 28 dias neste contexto não foram ainda estabelecidas.

Diluição

Se necessário, **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** pode ser diluído em solução glicosada a 5%. O **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** diluído pode ser adsorvido em materiais plásticos ou

vidros. Contudo, quando diluído corretamente, **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** é compatível com vidro e uma variedade de materiais plásticos incluindo PVC, poliolefina (um copolímero do polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Para aqueles pacientes tratados com **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** diluído a uma concentração inferior a 1,5 MU/mL (15 mcg/mL) deve-se adicionar albumina sérica humana até uma concentração de 2 mg/mL.

Por exemplo, para um volume de injeção final de 20 mL, doses totais de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** inferiores a 30 MU (300 mcg) devem ser administradas com 0,2 mL de uma solução de albumina humana a 20%.

Diluições a uma concentração final inferior a 0,2 MU por mL (2 mcg/mL) não são recomendadas em nenhuma eventualidade.

Superdosagem

Os efeitos de doses excessivas de Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) não foram estabelecidos. A descontinuação da terapêutica com Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) em geral resulta na queda de 50% dos neutrófilos circulantes em 1 a 2 dias, com um retorno aos níveis normais em 1 a 7 dias.

Pacientes idosos

Os estudos clínicos com **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** incluíram um pequeno número de pacientes idosos. Estudos especiais não foram realizados neste grupo e portanto recomendações específicas de dosagem não podem ser feitas. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** em crianças.

Cuidados de armazenamento

O **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** deve ser armazenado sob refrigeração entre 2° e 8° C. A exposição acidental a temperaturas congelantes não afeta desfavoravelmente a estabilidade do produto.

Soluções diluídas de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** não devem ser preparadas mais de 24 horas antes da administração e deve ser armazenada sob refrigeração de 2° a 8° C.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

As seringas de **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** não contêm conservantes e servem somente para uso único. Sob as condições de armazenamento recomendadas, o **Granulokine® (filgrastim [G-CSF])** permanece estável por 24 meses.

Observações especiais

Granulokine® (filgrastim [G-CSF]) seringas preenchidas são apenas para uso em dose única.

MS-1.0100.0541

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira CRF-RJ nº. 4288

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia
Sob licença de: Kirin-Amgen, Inc., Thousand Oaks, Califórnia, EUA

Embalado por:
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Importado e distribuído no Brasil por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.009.945/0023-39
Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho

V. 001