

GRANULOKINE®
filgrastim

Fator estimulador de colônias de granulócitos humanos metionil recombinante não glicosilado

APRESENTAÇÕES

Solução injetável. Caixa contendo 4 frascos-ampola de 1 mL.

Solução injetável. Caixa contendo 1 seringa preenchida, com dispositivo de segurança, de 0,5 mL.

USO SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 1 mL contém:

	30 MU/1,0 mL
filgrastim.....	30 milhões de unidades (MU) – 300 mcg (30 MU/mL)
Excipientes: acetato de sódio*, sorbitol, polissorbato 80 e água para injetáveis.....	q.s.

Cada seringa preenchida de 0,5 mL contém:

	30 MU/0,5 mL
filgrastim.....	30 milhões de unidades (MU) – 300 mcg (60 MU/mL)
Excipientes: acetato de sódio*, sorbitol, polissorbato 80 e água para injetáveis.....	q.s.

*Acetato de sódio é formado através da titulação de ácido acético glacial com hidróxido de sódio.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada mL da solução contém 0,0010 a 0,0022 mmol ou 0,023 a 0,051 mg de sódio para o frasco-ampola.

Cada mL da solução contém 0,0015 a 0,0023 mmol ou 0,035 a 0,052 mg de sódio para a seringa preenchida.

Cada mL da solução contém 50 mg de sorbitol.

O filgrastim (fator estimulador de colônias de granulócitos humanos metionil recombinante) é produzido por tecnologia de *r-DNA* em *E. coli* (K12).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GRANULOKINE está indicado para redução na duração de neutropenia e redução na incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para malignidades (exceto leucemia mieloide crônica e síndrome mielodisplásica) e para redução na duração de neutropenia em pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea considerados em risco elevado de neutropenia grave prolongada.

A segurança e eficácia de GRANULOKINE são semelhantes em adultos e crianças que recebem quimioterapia citotóxica.

GRANULOKINE é indicado para a mobilização das células progenitoras do sangue periférico (PBPCs - *Peripheral Blood Progenitor Cells*).

Em pacientes, pediátricos ou adultos, com neutropenia congênita, cíclica ou idiopática grave com uma ANC de $\leq 0,5 \times 10^9/L$, e um histórico de infecções graves ou recorrentes, a administração crônica de GRANULOKINE é indicada para aumentar as contagens de neutrófilos e reduzir a incidência e duração de eventos relacionados à infecção.

GRANULOKINE está indicado para o tratamento de neutropenia persistente (ANC menor ou igual a $1,0 \times 10^9/L$) em pacientes com infecção avançada por HIV, para reduzir o risco de infecções bacterianas quando outras opções para controlar a neutropenia são inapropriadas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso de filgrastim em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica leva a reduções significativas na incidência, gravidade e duração da neutropenia e neutropenia febril. O tratamento com filgrastim reduz significativamente as durações de neutropenia febril, uso de antibióticos e hospitalização após a quimioterapia de indução para leucemia mieloide aguda ou terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea. A incidência de febre e infecções documentadas não foi reduzida em nenhum contexto. A duração de febre não foi reduzida em pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

O uso de filgrastim, isoladamente ou após a quimioterapia, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas no sangue periférico. Estas PBPCs autólogas podem ser cultivadas e infundidas após a terapia citotóxica de alta dose, seja no lugar do transplante de medula óssea ou em adição a este. A infusão de PBPC acelera a recuperação hematopoiética, reduzindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas.

Receptores de PBPCs alogênicas mobilizados com GRANULOKINE apresentaram uma recuperação hematopoiética significativamente mais rápida, causando uma redução significativa no tempo para recuperação plaquetária não estimulada em comparação ao transplante de medula óssea alogênico.

Um estudo retrospectivo europeu que avaliou o uso de *G-CSF* (fator estimulador de colônias de granulócitos) após transplante alogênico de medula óssea em pacientes com leucemias agudas sugeriu um aumento no risco de Doença do Enxerto contra Hospedeiro (*GvHD*), mortalidade relacionada ao tratamento (*TRM*) e mortalidade quando *G-CSF* foi administrado. Em um estudo retrospectivo internacional separado em pacientes com leucemias mielóide aguda e crônica, nenhum efeito no risco de *GvHD*, *TRM* e mortalidade foi observado. Uma meta-análise dos estudos de transplante alogênico, incluindo resultados de nove estudos prospectivos randomizados, 8 estudos retrospectivos e 1 estudo controlado por caso, não detectou um efeito nos riscos de *GvHD* aguda, *GvHD* crônica ou mortalidade relacionada ao tratamento precoce.

Risco Relativo (IC de 95%) de *GvHD* e *TRM*
Seguido de Tratamento com *G-CSF* após Transplante de Medula Óssea

Publicação	Período de Estudo	N	<i>GvHD</i> Aguda Grau II-IV	<i>GvHD</i> Crônica	<i>TRM</i>
Meta-Análise (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Estudo Retrospectivo Europeu (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Estudo Retrospectivo Internacional (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Análise incluiu estudos envolvendo transplante de medula óssea durante este período; alguns estudos utilizaram *GM-CSF*.

^b Análise incluiu pacientes que receberam transplante de medula óssea durante este período.

Uso de filgrastim para a mobilização de PBPCs em doadores normais antes de transplante alogênico de PBPC

Em doadores normais, uma dose de 10 mcg/kg/dia administrada via subcutânea por 4 a 5 dias consecutivos permite uma coleta de $\geq 4 \times 10^6$ células CD34+/kg de peso corporal do receptor na maioria dos doadores depois de duas leucaféreses.

Uso de filgrastim em pacientes, pediátricos ou adultos, com SCN (neutropenia congênita, cíclica e idiopática grave) induz um aumento sustentado nas contagens de neutrófilos absolutos no sangue periférico e uma redução da infecção e eventos relacionados.

Uso de filgrastim em pacientes com infecção por *HIV* mantém contagens de neutrófilos normais para permitir a administração agendada de medicação antiviral e/ou outra medicação mielossupressora. Não há evidência de que os pacientes com infecção por *HIV* tratados com filgrastim mostram um aumento na replicação do *HIV*.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas - Grupo farmacoterapêutico: Citocinas, Código ATC: L03AA02.

Mecanismo de ação - *G-CSF* humano é uma glicoproteína que regula a produção e liberação de neutrófilos funcionais da medula óssea. GRANULOKINE contendo *r-metHuG-CSF* (filgrastim) causa aumentos acentuados nas contagens de neutrófilos do sangue periférico dentro de vinte e quatro horas, com aumentos menores nos monócitos. Em alguns pacientes com SCN, filgrastim também pode induzir um aumento secundário no número de eosinófilos e basófilos circulantes em relação ao valor basal; alguns destes pacientes podem apresentar eosinofilia ou basofilia já antes do tratamento. Elevações das contagens de neutrófilos são dose-dependentes em doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao filgrastim mostram função normal ou melhorada conforme demonstrado por testes de função quimiotática e fagocítica. Após o término da terapia com filgrastim, as contagens de neutrófilos circulantes diminuíram em 50% dentro de 1 a 2 dias, e para níveis normais dentro de 1 a 7 dias.

Como com outros fatores de crescimento hematopoiéticos, *G-CSF* têm mostrado propriedades estimuladoras *in vitro* em células endoteliais humanas.

Propriedades farmacocinéticas - O clearance de GRANULOKINE tem mostrado seguir a farmacocinética de primeira ordem após administração subcutânea e intravenosa. A meia-vida de eliminação sérica de filgrastim é de aproximadamente 3,5 horas, com uma taxa de clearance de aproximadamente 0,6 mL/min/kg. A infusão contínua com GRANULOKINE ao longo de um período de até 28 dias, em pacientes em recuperação do transplante de medula óssea autólogo, não resultou em evidências de acúmulo do medicamento e meia-vidas de eliminação comparáveis. Há uma correlação linear positiva entre a dose e concentração sérica de filgrastim, independente se administrado via intravenosa ou subcutânea. Após a administração subcutânea nas doses recomendadas, as concentrações séricas foram mantidas acima de 10 ng/mL por 8 a 16 horas. O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 mL/kg.

Segurança pré-clínica - O filgrastim foi estudado em estudos de toxicidade de doses repetidas de até 1 ano de duração, que revelaram alterações atribuíveis às ações farmacológicas esperadas, incluindo aumentos nos leucócitos, hiperplasia mielóide na medula óssea, granulopoiese extramedular e aumento esplênico. Estas alterações foram todas revertidas após a descontinuação do tratamento.

Comprometimento da fertilidade - O filgrastim não apresentou efeito observado na fertilidade de ratos machos e fêmeas.

Teratogenicidade - Efeitos de filgrastim no desenvolvimento pré-natal têm sido estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa (80 mcg/kg/dia) de filgrastim em coelhos durante o período de organogênese foi matematicamente tóxica e foram observados aumento de aborto espontâneo, perda pós-implantação e diminuição do tamanho médio da ninhada viva e peso corporal.

Com base nos dados relatados para outro produto de filgrastim similar ao GRANULOKINE, achados comparáveis e aumento das malformações fetais foram observados com 100 mcg/kg/dia, uma dose matematicamente tóxica que correspondeu à exposição sistêmica de aproximadamente 50 a 90 vezes as exposições observadas em pacientes tratados com a dose clínica de 5 mcg/kg/dia. O nível de observação sem efeito adverso para a toxicidade embriofetal neste estudo foi 10 mcg/kg/dia, que correspondeu a uma exposição sistêmica de aproximadamente 3 a 5 vezes as exposições observadas em pacientes tratados com a dose clínica.

Em ratas prenhas, nenhuma toxicidade materna ou fetal foi observada em doses de até 575 mcg/kg/dia. Filhotes de ratas que receberam filgrastim durante os períodos pré-natal e de lactação exibiram um atraso na diferenciação externa e retardamento do crescimento (≥ 20 mcg/kg/dia) e taxa de sobrevivência ligeiramente reduzida (100 mcg/kg/dia).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados em “COMPOSIÇÃO”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências e precauções especiais para todas indicações

Hipersensibilidade

Hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, ocorrendo no tratamento inicial ou subsequente, tem sido relatada em pacientes tratados com GRANULOKINE. Descontinuar permanentemente GRANULOKINE em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar GRANULOKINE em pacientes com um histórico de hipersensibilidade ao filgrastim ou pegfilgrastim.

Eventos adversos pulmonares

Efeitos adversos pulmonares, em particular pneumopatia intersticial, têm sido relatados após a administração de G-CSF. Pacientes com um histórico recente de infiltrados pulmonares ou pneumonia podem estar em maior risco. O início dos sinais pulmonares, como tosse, febre e dispnéia em associação com sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e deterioração na função pulmonar podem ser sinais preliminares de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). GRANULOKINE deve ser descontinuado e tratamento apropriado deve ser instituído.

Glomerulonefrite

Glomerulonefrite tem sido relatada em pacientes que receberam filgrastim e pegfilgrastim. Geralmente, os eventos de glomerulonefrite são resolvidos após a redução da dose ou retirada de filgrastim e pegfilgrastim. O monitoramento da urinalise é recomendado.

Aortite

Aortite foi relatada após administração de G-CSF em pacientes saudáveis e com câncer. Os sintomas experimentados incluíram febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento de marcadores inflamatórios (exemplo proteína c reativa e contagem de glóbulos brancos). A maioria dos casos de aortite foi diagnosticada por tomografia computadorizada e geralmente resolvido após a suspensão do G-CSF (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Síndrome do extravasamento capilar

Síndrome de extravasamento capilar, a qual pode apresentar risco à vida caso haja demora no tratamento, tem sido relatada após administração de fator estimulador de colônia de granulócitos e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os pacientes que desenvolvem sintomas de síndrome de extravasamento capilar devem ser monitorados rigorosamente e receber tratamento sintomático, que pode incluir uma necessidade de tratamento intensivo (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Esplenomegalia e ruptura esplênica

Geralmente casos assintomáticos de esplenomegalia e ruptura esplênica foram relatados em pacientes e doadores saudáveis após a administração de GRANULOKINE. Alguns casos de ruptura esplênica foram fatais. Portanto, o tamanho do baço deve ser monitorado cuidadosamente (por exemplo, exame clínico, ultrassom). Um diagnóstico de ruptura esplênica deve ser considerado em doadores e/ou pacientes que relatam dor abdominal alta esquerda ou dor na extremidade do ombro. Observou-se que reduções na dose de GRANULOKINE retardam ou param a progressão do aumento esplênico em pacientes com neutropenia crônica grave, e em 3% dos pacientes foi necessária esplenectomia.

Crescimento de células malignas

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

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crônica

A segurança e eficácia da administração de GRANULOKINE em pacientes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crônica ainda não foram estabelecidas.

GRANULOKINE não está indicado para uso nestas condições. Atenção particular deve ser tomada para distinguir o diagnóstico de transformação de blastos da leucemia mieloide crônica a partir da leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Em vista dos dados limitados de segurança e eficácia em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) secundária, GRANULOKINE deve ser administrado com cautela em tais pacientes. A segurança e eficácia da administração de GRANULOKINE em pacientes com LMA *de novo* de < 55 anos com boa citogenética [t(8;21), t(15;17) e inv(16)] ainda não foram estabelecidas.

Trombocitopenia

Trombocitopenia tem sido relatada frequentemente em pacientes que recebem GRANULOKINE. Contagens de plaquetas devem ser monitoradas rigorosamente, especialmente durante as primeiras semanas da terapia com GRANULOKINE. Consideração deve ser dada até descontinuação intermitente ou diminuição da dose de GRANULOKINE em pacientes que desenvolvem trombocitopenia (contagem de plaquetas < $100 \times 10^9/l$).

Leucocitose

Contagens de leucócitos de $100 \times 10^9/L$ ou maiores foram observadas em menos de 5% dos pacientes com câncer que receberam GRANULOKINE em doses acima de 0,3 MU/kg/dia (3 mcg/kg/dia). Nenhum efeito indesejável diretamente atribuível a este grau de leucocitose foi relatado. No entanto, em vista dos riscos potenciais associados à leucocitose grave, a contagem de glóbulos brancos deve ser realizada em intervalos regulares durante a terapia com GRANULOKINE. Se as contagens de leucócitos excederem $50 \times 10^9/L$ após o nadir esperado, GRANULOKINE deve

descontinuado imediatamente. Quando administrado para mobilização de células progenitoras do sangue periférico (PBPC), GRANULOKINE deve ser descontinuado ou sua dose deve ser reduzida se as contagens de leucócitos aumentarem para $> 70 \times 10^9/L$.

Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade. Taxas de geração de anticorpos contra filgrastim são geralmente baixas. Anticorpos de ligação ocorrem conforme esperado com todos os agentes biológicos; entretanto, eles não são associados à atividade neutralizante no momento.

Advertências e precauções especiais associadas à comorbidades

Precauções especiais no traço falciforme e anemia falciforme

Crises falciformes, em alguns casos fatais, têm sido relatadas com o uso de GRANULOKINE em pacientes com traço falciforme ou anemia falciforme. Os médicos devem ter cautela ao prescrever GRANULOKINE em pacientes com traço falciforme ou anemia falciforme.

Osteoporose

Monitoramento da densidade óssea pode ser indicado em pacientes com doenças ósseas osteoporóticas de base que se submetem à terapia contínua com GRANULOKINE por mais de 6 meses.

Advertências e precauções especiais em pacientes com câncer

GRANULOKINE não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica além dos regimes de dose estabelecidos.

Riscos associados com doses elevadas de quimioterapia

Cuidado especial deve ser tomado ao tratar pacientes com quimioterapia de alta dose, porque a melhora do resultado do tumor não foi demonstrada e doses intensificadas dos agentes quimioterápicos podem levar ao aumento das toxicidades, incluindo efeitos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos (consulte as informações de prescrição dos agentes quimioterápicos específicos utilizados).

Efeito da quimioterapia em eritrócitos e trombócitos

O tratamento com GRANULOKINE isolado não evita trombocitopenia e anemia devido à quimioterapia mielossupressora. Por causa do potencial de receber doses maiores de quimioterapia (por exemplo, doses completas do cronograma prescrito) o paciente pode estar em risco maior de trombocitopenia e anemia. O monitoramento regular da contagem de plaquetas e hematócritos é recomendado. Deve-se ter cuidado especial ao administrar agentes quimioterápicos isoladamente ou em combinação que são conhecidos por causar trombocitopenia grave.

O uso de PBPCs mobilizados pelo GRANULOKINE mostrou reduzir a profundidade e a duração da trombocitopenia após quimioterapia mielossupressora ou mieloablativa.

Outras precauções especiais

Os efeitos de GRANULOKINE em pacientes com progenitores mieloides substancialmente reduzidos ainda não foram estudados. GRANULOKINE atua principalmente nos precursores de neutrófilos para exercer seu efeito na elevação das contagens de neutrófilos. Portanto, em pacientes com precursores de neutrófilos, a resposta pode ser diminuída (como aqueles tratados com radioterapia extensiva ou quimioterapia, ou aqueles com infiltração do tumor na medula óssea).

Distúrbios vasculares, incluindo doença veno-oclusiva e distúrbios de volume de fluido, foram ocasionalmente relatados em pacientes submetidos a quimioterapia de alta dose seguida por transplante.

Houve relatos de GvHD e fatalidades em pacientes que recebem G-CSF após transplante alogênico de medula óssea (ver “REAÇÕES ADVERSAS” e “RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

A atividade hematopoiética aumentada da medula óssea em resposta à terapia com fator de crescimento tem sido associada com exames ósseos anormais transitórios. Este fato deve ser considerado ao interpretar resultados de imagens ósseas.

Precauções especiais em pacientes submetidos à mobilização de PBPC

Mobilização

Não há comparações randomizadas prospectivamente dos dois métodos de mobilização recomendados (GRANULOKINE isolado, ou em combinação com quimioterapia mielossupressora) dentro da mesma população de pacientes. O grau de variação entre os pacientes individuais e entre os ensaios laboratoriais de células CD34⁺ implica que a comparação direta entre diferentes estudos é difícil. Portanto, é difícil recomendar um método ideal. A escolha do método de mobilização deve ser considerada em relação aos objetivos gerais do tratamento para um paciente individual.

Exposição anterior aos agentes citotóxicos

Pacientes que foram submetidos à terapia mielossupressora extensiva anterior podem não mostrar mobilização suficiente de PBPC para atingir a produção mínima recomendada ($\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg) ou aceleração da recuperação de plaquetas em mesmo grau.

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades particulares ao conjunto progenitor hematopoiético e pode afetar adversamente a mobilização de progenitor. Agentes como melfalano, carmustina (BCNU) e carboplatina, quando administrados por períodos prolongados antes de tentativas na mobilização de progenitores podem reduzir a produção de progenitor. No entanto, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU com GRANULOKINE mostrou ser eficaz para mobilização de progenitor. Quando um transplante de PBPC é previsto, é aconselhável planejar o procedimento de mobilização de células tronco logo no curso de tratamento do paciente. Deve-se ter atenção particular ao número de progenitores mobilizados em tais pacientes antes da administração da quimioterapia de alta dose. Se as produções são inadequadas, conforme medido pelos critérios acima, formas de tratamento alternativas que requerem o suporte de progenitor devem ser consideradas.

Avaliação da produção de células progenitoras

Ao avaliar o número de células progenitoras coletadas em pacientes tratados com GRANULOKINE, deve-se ter atenção especial ao método de quantificação. Os resultados da análise de citometria de fluxo dos números de células CD34⁺ variam dependendo da metodologia precisa utilizada e recomendações dos números com base em estudos de outros laboratórios precisam ser interpretadas com cautela.

A análise estatística da relação entre o número de células CD34⁺reinfundidas e a taxa de recuperação de plaquetas após a quimioterapia de alta dose indicam uma relação complexa, porém contínua.

A recomendação de uma produção mínima de $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg é baseada na experiência publicada resultando na reconstituição hematológica adequada. Produções superiores desta recomendação parecem estar correlacionadas com uma recuperação mais rápida e aquelas abaixo com recuperação mais lenta.

Precauções especiais em doadores normais submetidos à mobilização de PBPC

A mobilização de PBPC não proporciona um benefício clínico direto aos doadores normais e só deve ser considerada para fins de transplante alogênico de células-tronco.

A mobilização de PBPC deve ser considerada apenas em doadores que atendem aos critérios de elegibilidade clínica e laboratorial normais para doação de célula tronco com atenção especial aos valores hematológicos e doença infecciosa.

A segurança e eficácia de GRANULOKINE não foram avaliadas em doadores normais < 16 anos ou > 60 anos.

Trombocitopenia temporária (plaquetas < $100 \times 10^9/L$) após a administração de filgrastim e leucaférese foi observada em 35% dos indivíduos estudados. Entre eles, dois casos de plaquetas < $50 \times 10^9/L$ foram relatados e atribuídos ao procedimento de leucaférese.

Se mais de uma leucaférese for necessária, deve-se ter atenção em particular aos doadores com plaquetas < $100 \times 10^9/L$ antes da leucaférese; em geral, a aférese não deve ser realizada se as plaquetas forem < $75 \times 10^9/L$.

Leucaférese não deve ser realizada em doadores que tomam anticoagulantes ou que apresentam problemas conhecidos na hemostasia.

Doadores que recebem G-CSFs para mobilização de PBPC devem ser monitorados até que os índices hematológicos retornem ao normal.

Anormalidades citogenéticas transitórias têm sido observadas em doadores normais após o uso de G-CSF. A significância destas alterações é desconhecida. Mesmo assim, um risco de promoção de um clone mielóide maligno não pode ser excluído. É recomendado que o centro de aférese realize um registro sistemático e rastreamento dos doadores de células-tronco por pelo menos 10 anos para garantir o monitoramento da segurança a longo prazo.

Precauções especiais em receptores de PBPCs alogênicos mobilizados com GRANULOKINE

Dados atuais indicam que interações imunológicas entre o enxerto de PBPC alogênico e o receptor podem estar associadas a um risco aumentado de GvHD aguda e crônica em comparados com o transplante de medula óssea.

Precauções especiais em pacientes com neutropenia crônica grave (SCN)

GRANULOKINE não deve ser administrado a pacientes com neutropenia congênita grave que desenvolveram leucemia ou apresentam evidências de evolução leucêmica.

Hemograma

Outras alterações nas células sanguíneas ocorrem, incluindo anemia e aumentos transitórios nas células progenitoras mielóides, o que requerem monitoramento atento da contagem das células.

Transformação para leucemia ou síndrome mielodisplásica

Deve-se ter cuidado especial no diagnóstico de SCNs para distingui-los de outros distúrbios hematopoiéticos, como anemia aplásica, mielodisplasia e leucemia mielóide. Hemogramas completos com diferenciais e contagens de plaquetas, e uma avaliação da morfologia da medula óssea e cariótipo devem ser realizados antes do tratamento.

Houve uma frequência baixa (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicas (MDS) ou leucemia em pacientes do estudo clínico com SCN tratados com GRANULOKINE. Esta observação só foi feita em pacientes com neutropenia congênita. MDS e leucemias são complicações naturais da doença e têm relação incerta com a terapia com GRANULOKINE. Um subconjunto de aproximadamente 12% dos pacientes que apresentaram avaliações citogenéticas normais no período basal foi subsequentemente encontrado ter anormalidades, incluindo monossomia 7, na avaliação de rotina repentina. É atualmente incerto se o tratamento crônico de pacientes com SCN predisporá os pacientes as anormalidades citogenéticas, MSD ou transformação leucêmica. É recomendado realizar exames morfológicos e citogenéticos da medula óssea em pacientes em intervalos regulares (aproximadamente a cada 12 meses).

Outras precauções especiais

Causas da neutropenia transitória, como infecções virais, devem ser excluídas.

Hematúria foi comum e proteinúria ocorreu em um pequeno número de pacientes. A urinalise regular deve ser realizada para monitorar estes eventos. A segurança e eficácia em neonatos e pacientes com neutropenia autoimune ainda não foram estabelecidas.

Precauções especiais em pacientes com infecção por HIV

Hemograma

A contagem de neutrófilos absolutos (ANC) deve ser monitorada rigorosamente, especialmente durante as primeiras semanas do tratamento com GRANULOKINE. Alguns pacientes podem responder muito rapidamente e com um aumento considerável na contagem de neutrófilos à dose inicial de GRANULOKINE. É recomendado que ANC seja medida diariamente nos primeiros 2 a 3 dias da administração de GRANULOKINE. Depois disso, é recomendado que a ANC seja medida pelo menos duas vezes por semana para as primeiras duas semanas e subsequentemente uma vez por semana ou em semanas alternadas durante a terapia de manutenção. Durante a administração intermitente com 30 MU (300 mcg)/dia de GRANULOKINE, pode haver grandes oscilações na ANC dos pacientes ao longo do tempo. Para determinar a ANC mínima ou nadir, é recomendado que amostras de sangue sejam coletadas para medição de ANC imediatamente antes de qualquer administração agendada com GRANULOKINE.

Risco associado a doses elevadas de medicações mielossupressoras

O tratamento com GRANULOKINE isolado não evita a trombocitopenia e anemia devido às medicações mielossupressoras. Em consequência do potencial de receber maiores doses ou um número maior destas medicações com a terapia com GRANULOKINE, o paciente pode estar em risco maior de desenvolver trombocitopenia e anemia. O monitoramento regular do hemograma é recomendado (vide acima).

Infecções e malignidades que causam mielossupressão

A neutropenia pode ocorrer devido a infecções oportunistas que infiltram a medula óssea, como o complexo *Mycobacterium avium*, ou malignidades, como linfoma. Em pacientes com infecções que infiltram a medula óssea ou malignidade conhecidas, considerar a terapia apropriada para o tratamento da condição de base, além da administração de GRANULOKINE para o tratamento de neutropenia. Os efeitos de GRANULOKINE na neutropenia devido à infecção que infiltra a medula óssea ou malignidade ainda não foram bem estabelecidos.

Todos os pacientes

A cobertura da agulha da seringa preenchida pode conter borracha natural (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas.

GRANULOKINE contém sorbitol. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem utilizar este medicamento.

GRANULOKINE contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 0,3 mg/mL (frasco-ampola) ou 0,6 mg/mL (seringa preenchida), sendo assim, essencialmente livre sódio.

Para melhorar a rastreabilidade dos fatores de estimuladores de colônia de granulócitos (G-CSFs), o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registrado no arquivo do paciente.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar maquinário

GRANULOKINE pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Tonturas podem ocorrer após a administração de GRANULOKINE (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Gravidez

Há quantidade limitada ou inexistente de dados a partir do uso de filgrastim em gestantes. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. Uma incidência aumentada de perda de embrião foi observada em coelhos em múltiplos altos da exposição clínica e na presença de toxicidade materna (vide “Segurança pré-clínica”). Há relatos na literatura em que a passagem transplacentária de filgrastim em gestantes tem sido demonstrada.

GRANULOKINE não é recomendado durante a gravidez.

Lactação

É desconhecido se filgrastim/metabólitos são excretados no leite materno. Um risco aos recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. A decisão deve ser feita sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster-se do tratamento com GRANULOKINE, levando em consideração o benefício de amamentar a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

O filgrastim não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos machos ou fêmeas (vide “Segurança pré-clínica”).

Categoria de risco para gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A segurança e a eficácia de GRANULOKINE, administrado no mesmo dia da quimioterapia citotóxica mielossupressora, não foram devidamente estabelecidas. Considerando a sensibilidade das células mieloides de rápida divisão à quimioterapia citotóxica mielossupressora, o uso de GRANULOKINE não é recomendado no período de 24 horas antes até 24 horas subsequentes à quimioterapia. A evidência preliminar a partir de um número pequeno de pacientes tratados concomitantemente com GRANULOKINE e 5-Fluorouracil indica que a severidade da neutropenia pode ser exacerbada.

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

Lítio

Uma vez que o lítio promove a liberação de neutrófilos, o lítio é propenso a potencializar o efeito de GRANULOKINE. Embora esta interação não tenha sido investigada formalmente, não há evidência de que tal interação seja prejudicial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (2°C a 8°C).

Para condições de armazenamento após a diluição do medicamento, vide “Prazo de validade”.

A exposição acidental a temperaturas congelantes não afeta desfavoravelmente a estabilidade de GRANULOKINE.

Manter o produto na embalagem externa para protegê-lo da luz.

Prazo de validade - 36 meses.

A estabilidade química e física na utilização da solução diluída para infusão tem sido demonstrada por 24 horas a 2°C a 8°C. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e condições antes da utilização são de responsabilidade do usuário e normalmente não deveriam ser mais de 24 horas a 2°C a 8°C, a menos que a diluição ocorreu em condições controladas e assépticas validadas.

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.

A solução de GRANULOKINE é límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Qualquer medicamento ou resíduo não utilizado(s) deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com GRANULOKINE deve ser apenas administrado em colaboração com um centro oncológico que possui experiência no tratamento com G-CSF e hematologia e que apresenta instalações diagnósticas necessárias. Os procedimentos de mobilização e aférese devem ser realizados em colaboração com um centro de oncologia-hematologia com experiência aceitável neste campo e no qual o monitoramento das células progenitoras hematopoiéticas possa ser realizado de forma correta.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Apenas soluções límpidas sem partículas devem ser utilizadas.

GRANULOKINE não contém conservantes. Em vista do possível risco de contaminação microbiológica, os frascos-ampola e seringas preenchidas de GRANULOKINE são apenas para uso único.

Instruções para diluição

Se necessário, GRANULOKINE pode ser diluído em 5% de glicose.

A diluição para uma concentração final menor que 0,2 MU (2 mcg) por mL não é recomendada em nenhum momento.

Para pacientes tratados com filgrastim diluído para concentrações abaixo de 1,5 MU (15 mcg) por mL, albumina sérica humana (HSA) deve ser adicionada para uma concentração final de 2 mg/mL.

Exemplo: Em uma injeção com volume final de 20 mL, doses totais de filgrastim de menos de 30 MU (300 mcg) devem ser administradas com 0,2 mL de 20% de solução de albumina humana.

Incompatibilidades

GRANULOKINE não deve ser diluído em soluções salinas.

O GRANULOKINE diluído pode ser adsorvido em materiais plásticos ou vidros. Quando diluído, em solução de 5% de glicose, GRANULOKINE é compatível com vidro e uma variedade de plásticos, incluindo PVC, poliolefina (um co-polímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Este produto medicinal não deve ser misturado com outros produtos, exceto aqueles mencionados em “Instruções para diluição”.

Quimioterapia citotóxica estabelecida

Posologia - A dose recomendada de GRANULOKINE é 0,5 MU (5 mcg)/kg/dia. A primeira dose de GRANULOKINE deve ser administrada pelo menos 24 horas após a quimioterapia citotóxica. Em estudos clínicos randomizados, foi utilizada uma dose subcutânea de 230 mcg/m²/dia (4,0 a 8,4 mcg/kg/dia).

Administração diária com GRANULOKINE deve continuar até que o nadir esperado de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha se recuperado para a faixa normal. Após a quimioterapia estabelecida para tumores sólidos, linfomas e leucemia linfóide, espera-se que a duração do tratamento exigida para cumprir estes critérios seja de até 14 dias. Após a indução e consolidação do tratamento para leucemia mieloide aguda, a duração do tratamento pode ser substancialmente maior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e cronograma da quimioterapia citotóxica utilizada.

Em pacientes que recebem quimioterapia citotóxica, um aumento transitório na contagem de neutrófilos é tipicamente observado em 1 a 2 dias após o início do tratamento com GRANULOKINE. No entanto, para uma resposta terapêutica sustentada, a terapia com GRANULOKINE não deve ser descontinuada antes que o nadir esperado tenha sido ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha se recuperado para a faixa normal. A descontinuação prematura da terapia com GRANULOKINE antes do momento do nadir neutrofilico esperado, não é recomendada.

Método de administração - GRANULOKINE pode ser administrado como uma injeção subcutânea diária ou como uma infusão intravenosa diária em solução de 5% de glicose administrada durante 30 minutos (vide “Instruções para diluição”). A via subcutânea é preferida na maioria dos casos. Existem algumas evidências de um estudo de administração de dose única, de que a administração intravenosa pode encurtar a duração do efeito. A relevância clínica deste achado na administração de múltiplas doses não é clara. A escolha da via deve depender da circunstância clínica individual.

Em pacientes tratados com terapia mieloablativa seguida por transplante de medula óssea

Posologia - A dose inicial recomendada de GRANULOKINE é 1,0 MU (10 mcg)/kg/dia. A primeira dose de GRANULOKINE deve ser administrada pelo menos 24 horas após a quimioterapia citotóxica e pelo menos 24 horas após a infusão da medula óssea.

Uma vez que o nadir de neutrófilos tenha sido ultrapassado, a dose diária de GRANULOKINE deve ser titulada baseada na resposta de neutrófilos conforme segue:

Contagem de Neutrófilos	Ajuste de Dose de GRANULOKINE
> $1,0 \times 10^9/L$ por 3 dias consecutivos	Reduzir para 0,5 MU (5 mcg)/kg/dia
Então, se ANC permanecer > $1,0 \times 10^9/L$ por mais 3 dias consecutivos	Descontinuar GRANULOKINE
Se ANC diminuir para < $1,0 \times 10^9/L$ durante o período de tratamento, a dose de GRANULOKINE deve ser reajustada de acordo com as etapas descritas acima.	

ANC = Contagem absoluta de neutrófilos

Método de administração - GRANULOKINE pode ser administrado como uma infusão intravenosa durante 30 minutos ou 24 horas ou administrado por infusão subcutânea contínua de 24 horas. GRANULOKINE deve ser diluído em 20 mL de solução de 5% de glicose (vide “Instruções para diluição”).

Para a mobilização de PBPCs em pacientes submetidos a terapia mielossupressora ou mieloablativa seguida por um transplante de PBPC autólogo

Posologia - A dose recomendada de GRANULOKINE para mobilização PBPC quando utilizado isoladamente é 1,0 MU (10 mcg)/kg/dia por 5 a 7 dias consecutivos. Momento da leucaférese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6 são geralmente suficientes. Em outras circunstâncias, leucaférese adicional pode ser necessária. A administração de GRANULOKINE deve ser mantida até a última leucaférese.

A dose recomendada de GRANULOKINE para mobilização de PBPC após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MU (5 mcg)/kg/dia do primeiro dia após a conclusão da quimioterapia até que o nadir neutrofilico esperado seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha se recuperado para os limites normais. A leucaférese deve ser realizada durante o período em que a ANC aumenta de < $0,5 \times 10^9/L$ para > $5,0 \times 10^9/L$. Para pacientes que não receberam quimioterapia extensiva, uma leucaférese é geralmente suficiente. Em outras circunstâncias, leucaféreses adicionais são recomendadas.

Método de administração - GRANULOKINE para mobilização de PBPC quando utilizado isoladamente:

GRANULOKINE pode ser administrado na forma de uma infusão subcutânea contínua ou injeção subcutânea em 24 horas. Para infusões, GRANULOKINE deve ser diluído em 20 mL de solução de glicose a 5% (vide “Instruções de diluição”).

GRANULOKINE para mobilização de PBPC após quimioterapia mielossupressora:

GRANULOKINE deve ser administrado por meio de injeção subcutânea.

Para a mobilização de PBPCs em doadores normais antes do transplante de PBPC alogênico

Posologia - Para mobilização de PBPC em doadores normais, GRANULOKINE deve ser administrado na dose de 1,0 MU (10 mcg)/kg/dia por 4 a 5 dias consecutivos. A leucaférese deve ser iniciada no dia 5 e continuada até o dia 6, se necessário, para coleta de 4×10^6 células CD34+/kg de peso corporal do receptor.

Método de administração - GRANULOKINE deve ser administrado por meio de injeção subcutânea.

Em pacientes com neutropenia crônica grave (SCN)

Posologia - Neutropenia congênita: a dose inicial recomendada é de 1,2 MU (12 mcg)/kg/dia, na forma de uma dose única ou em doses divididas.

Neutropenia idiopática ou cíclica: a dose inicial recomendada é de 0,5 MU (5 mcg)/kg/dia na forma de dose única ou em doses divididas.

Ajuste de dose: GRANULOKINE deve ser administrado diariamente por meio de injeção subcutânea, até que a contagem de neutrófilos seja atingida e possa ser mantida acima de $1,5 \times 10^9/L$. Quando a resposta tiver sido obtida, a dose mínima eficaz para manter este nível deve ser estabelecida. A administração diária por período prolongado é necessária para manter uma contagem de neutrófilos adequada. Depois de uma a duas semanas de tratamento, a dose inicial pode ser duplicada ou reduzida pela metade, dependendo da resposta do paciente. Subsequentemente, a dose deve ser ajustada individualmente a cada 1 a 2 semanas para manter a contagem média de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ e $10 \times 10^9/L$. Um esquema mais rápido de escalonamento de dose pode ser considerado em pacientes que apresentam infecções graves. Em estudos clínicos, 97% dos pacientes que responderam, apresentaram uma resposta completa com doses ≤ 24 mcg/kg/dia. A segurança da administração de GRANULOKINE por período prolongado em doses superiores a 24 mcg/kg/dia em pacientes com SCN não foi estabelecida.

Método de administração - Neutropenia congênita, idiopática ou cíclica: GRANULOKINE deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em pacientes com infecção por HIV**Posologia**

Para neutropenia reversa:

A dose inicial recomendada de GRANULOKINE é 0,1 MU (1 mcg)/kg/dia, com titulação para um máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/dia até que uma contagem de neutrófilos seja atingida e possa ser mantida ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). Em estudos clínicos, > 90% dos pacientes responderam a estas doses, atingindo reversão da neutropenia em uma mediana de 2 dias.

Em um pequeno número de pacientes (< 10%), doses até 1,0 MU (10 mcg)/kg/dia foram exigidas para atingir reversão da neutropenia.

Para manter contagens de neutrófilos normais:

Quando a reversão de neutropenia for atingida, a dose efetiva mínima para manter uma contagem de neutrófilos normal deve ser estabelecida. O ajuste de dose inicial para alternar a administração diária com 30 MU (300 mcg)/dia é recomendado. O ajuste de dose adicional pode ser necessário, conforme determinado pela ANC do paciente, para manter a contagem de neutrófilos > $2,0 \times 10^9/L$. Em estudos clínicos, administração de

30 MU (300 mcg)/dia em 1 a 7 dias por semana foi necessário para manter a $ANC > 2,0 \times 10^9/L$, com a frequência de dose mediana sendo de 3 dias por semana. A administração crônica pode ser necessária para manter a $ANC > 2,0 \times 10^9/L$.

Método de administração - Reversão da neutropenia ou manter contagens de neutrófilos normais: GRANULOKINE deve ser administrado por injeção subcutânea.

Idosos

Os estudos clínicos com GRANULOKINE têm incluído um número pequeno de pacientes idosos, mas estudos especiais ainda não foram realizados neste grupo e, portanto, recomendações de dose específicas não podem ser feitas.

Pacientes com insuficiência renal

Estudos com GRANULOKINE em pacientes com insuficiência grave da função renal ou hepática demonstram que a droga exibe um perfil farmacocinético e farmacodinâmico similar ao observado em indivíduos normais. O ajuste de dose não é exigido nestas circunstâncias.

Uso pediátrico no caso de neutropenia crônica grave (SCN) e câncer

Sessenta e cinco por cento dos pacientes estudados no programa de estudo clínico de SCN tinham menos de 18 anos de idade. A eficácia do tratamento foi clara para esta faixa etária, que incluiu a maioria dos pacientes com neutropenia congênita. Não houve diferenças nos perfis de segurança para pacientes pediátricos tratados para SCN.

Dados de estudos clínicos em pacientes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de GRANULOKINE são similares em adultos e crianças que recebem quimioterapia citotóxica.

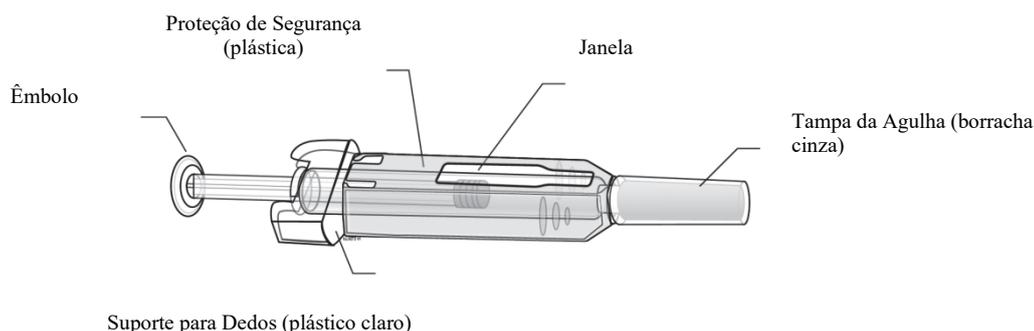
As recomendações de dose em pacientes pediátricos são as mesmas que aquelas em adultos que recebem quimioterapia citotóxica mielossupressora.

Instruções para injeção com a seringa preenchida de GRANULOKINE com a proteção de agulha

A presente seção contém informações sobre como aplicar uma injeção de GRANULOKINE.

Seringa preenchida com protetor manual de agulha

Seringa preenchida



Antes de começar

Leia todas as instruções completamente antes de utilizar a seringa preenchida.

Para reduzir o risco de espetar os usuários da agulha acidentalmente, cada seringa preenchida é equipada com uma proteção de agulha. É necessário ativar manualmente o protetor da agulha (deslize sobre a agulha) **após** a injeção ser aplicada.

NÃO deslize a proteção de segurança para a frente da agulha **antes** de administrar a injeção; ela irá travar no lugar e prevenir a injeção.

Como utilizar a seringa preenchida de GRANULOKINE

GRANULOKINE deve ser administrado como injeção subcutânea.

Equipamento

Para aplicar uma injeção você irá precisar do seguinte:

- uma nova seringa preenchida de GRANULOKINE; e
- lenços umedecidos com álcool ou similares.

Como proceder antes de administrar uma injeção de GRANULOKINE

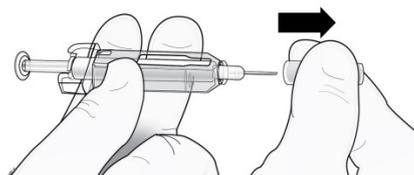
1. Remova a seringa preenchida da geladeira. Deixe a seringa preenchida em temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Isso deixará a injeção mais confortável. Não aqueça GRANULOKINE de qualquer outra forma (por exemplo, não aqueça em um micro-ondas ou em água quente). Além disso, não deixe a seringa exposta a luz solar direta.
2. **Não** agite a seringa preenchida.

3. **Não** remova a tampa da agulha até que esteja pronto para injetar.
4. Verifique a data de validade na etiqueta da seringa preenchida (VAL). Não utilize se a data ultrapassou o último dia do mês demonstrado.
5. Verifique a aparência do **GRANULOKINE**. Deve ser um líquido claro e incolor. Se houver turvação ou partículas, o medicamento não deve ser utilizado.
6. **Lave suas mãos cuidadosamente.**
7. Encontre uma superfície confortável, bem iluminada e limpa e coloque todo o equipamento necessário ao alcance.

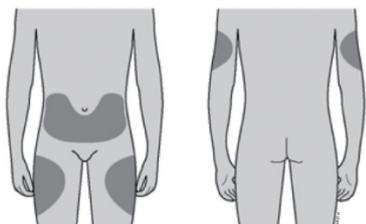
Como preparar a injeção de GRANULOKINE

Antes de injetar **GRANULOKINE** você deve efetuar o seguinte:

1. Para evitar que a agulha seja torcida, cuidadosamente retire a tampa da agulha sem torcer, conforme demonstrado na imagem.
2. Não toque a agulha ou empurre o êmbolo de injeção.
3. Uma pequena bolha de ar na seringa preenchida pode ser percebida. Não é exigido remover a bolha de ar antes de injetar. Injetar a solução com a bolha de ar é inofensivo.
4. A seringa preenchida está pronta para uso.



Locais para aplicar a injeção

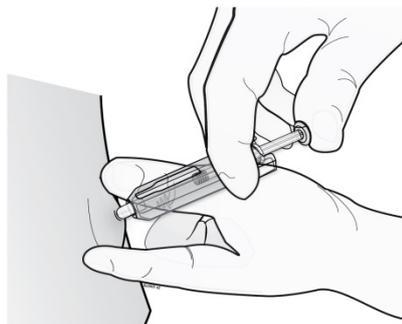


Os melhores locais para injetar são a parte superior das coxas e o abdômen. A parte de trás do braço, conforme demonstrado na imagem também pode ser utilizada.

O local da injeção pode ser modificado se a área estiver vermelha ou dolorida.

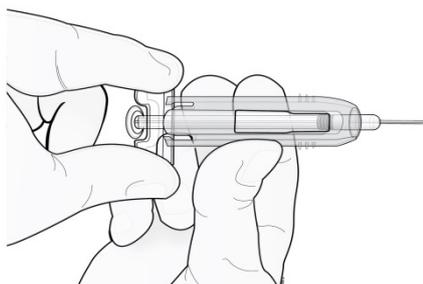
Como aplicar a injeção

1. Desinfete a pele utilizando um lenço umedecido em álcool e belisque (sem espremer) a pele entre o polegar e o dedo indicador.
2. Insira a agulha completamente na pele.
3. Injete a dose prescrita de forma subcutânea.
4. Empurre o êmbolo com uma pressão constantemente baixa, mantendo a pele beliscada até que a seringa esteja vazia.

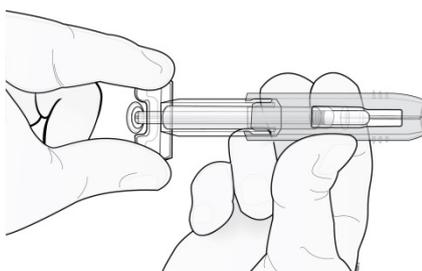


5. Remova a agulha e solte a pele.

6. Com a **agulha apontando para longe de você**, segure a seringa preenchida pelo suporte para dedos de plástico claro com uma mão.



7. Cuidadosamente deslize a proteção de agulha sobre a agulha e trave seguramente no lugar. Não aperte a proteção da agulha muito firmemente quando deslizar sobre a agulha.



NÃO coloque a tampa da agulha novamente na agulha.

8. Se um ponto de sangue for percebido, retire com uma bola de algodão ou lenço. Não esfregue o local da injeção. Se necessário, o local da injeção pode ser coberto com um esparadrapo.
9. Apenas utilize cada seringa para uma injeção. Não utilize qualquer **GRANULOKINE** que tenha sobrado na seringa.

Descarte de seringas usadas

- **Não coloque a tampa de volta em agulhas usadas.**
- Mantenha seringas usadas fora do alcance e da visão de crianças.
- A **seringa usada deve ser descartada** de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico sobre como descartar seus medicamentos que não são mais necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com GRANULOKINE incluem: reação anafilática, eventos adversos pulmonares sérios (incluindo pneumonia intersticial e SARA), síndrome do extravasamento capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplênica, transformação para síndrome mielodisplásica ou leucemia em pacientes com SCN, GvHD em pacientes a receber transplante alogênico de medula óssea ou transplante de células progenitoras do sangue periférico, e crise de células falciformes em pacientes com doença falciforme.

As reações adversas mais comumente relatadas são pirexia, dor musculoesquelética (que inclui dor óssea, dor nas costas, artralgia, mialgia, dor nos membros, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, dor no pescoço), anemia, vômito e náusea. Em estudos clínicos em pacientes com câncer, dor musculoesquelética foi leve ou moderada em 10% e grave em 3% dos pacientes.

Resumo tabulado de reações adversas

Os dados nas tabelas abaixo descrevem as reações adversas relatadas a partir de estudos clínicos e relato espontâneo. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados na ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema e órgãos do MedDRA	Reações adversas				
	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muito raro (< 1/10.000)
Infecções e infestações		Sepse Bronquite Infecção do trato respiratório inferior Infecção do trato urinário			

Classe de sistema e órgãos do MedDRA	Reações adversas				
	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muito raro (< 1/10.000)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Trombocitopenia Anemia ^c	Esplenomegalia ^a Hemoglobina diminuída ^c	Leucocitose ^a	Ruptura esplênica ^a Anemia falciforme com crise	
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade à droga ^a Doença de Enxerto contra Hospedeiro ^b	Reação anafilática	
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Apetite reduzido ^a Lactato desidrogenase sérica aumentada	Hiperuricemia Ácido Úrico sanguíneo aumentado	Glicose sanguínea reduzida Pseudogota ^a (Condrocálcinose pirofosfato) Distúrbios do volume hídrico	
Distúrbios psiquiátricos		Insônia			
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça ^a	Tontura Hipoestesia Parestesia			
Distúrbios vasculares		Hipertensão Hipotensão	Doença veno-oclusiva ^d	Síndrome do extravasamento capilar ^a Aortite	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Hemoptisee Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^a Epistaxe	Síndrome da angústia respiratória aguda ^a Insuficiência respiratória ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia Pulmonar Pneumopatia intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a Hipóxia		
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^a Vômito ^a Náusea ^a	Dor oral Constipação ^c			
Distúrbios hepatobiliares		Hepatomegalia Fosfatase alcalina sanguínea elevada	Aspartato aminotransferase elevada Gama glutamil transferase elevada		
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Erupção maculopapular	Vasculite cutânea ^a Síndrome de Sweet (dermatose neutrofilica febril aguda)	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação da artrite reumatoide	
Distúrbios renais e urinários		Disúria Hematúria	Proteinúria	Glomerulonefrite Anormalidade urinária	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga ^a Inflamação da mucosa ^a Pirexia	Dor torácica ^a Dor ^a Astenia ^a Mal-estar ^c Edema periférico ^c	Reação no local da injeção		
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento		Reação de Transfusão ^c			

^a Vide “Descrição das reações adversas selecionadas”.

^b Houve relatos de GvHD e fatalidades em pacientes após transplante alogênico de medula óssea (vide “**Descrição das reações adversas selecionadas**”).

^c Inclui dor óssea, dor nas costas, artralgia, mialgia, dor na extremidade, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, dor no pescoço.

^d Casos foram observados no período pós-comercialização em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea ou mobilização de PBPC.

^e Eventos adversos com maior incidência em pacientes de GRANULOKINE em comparação com placebo e associado com as sequelas da malignidade subjacente ou quimioterapia citotóxica.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Reações do tipo hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão que ocorrem no tratamento inicial ou subsequente, têm sido relatadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. No geral, os relatos foram mais comuns após administração IV. Em alguns casos, os sintomas foram recorrentes com a reintrodução, sugerindo uma relação causal. GRANULOKINE deve ser descontinuado permanentemente em pacientes que apresentam reação alérgica grave.

Eventos adversos pulmonares

Nos estudos clínicos e período de pós-comercialização, efeitos adversos, incluindo pneumopatia intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar têm sido relatados em alguns casos com um resultado de insuficiência respiratória ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), que podem ser fatais (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Esplenomegalia e ruptura esplênica

Casos de esplenomegalia e ruptura esplênica foram incomumente relatados em doadores saudáveis e pacientes após a administração de filgrastim. Alguns casos de ruptura esplênica foram fatais (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Síndrome do extravasamento capilar

Casos de síndrome de extravasamento capilar têm sido relatados no período de pós-comercialização com o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos. Estes têm ocorrido geralmente em pacientes com doenças malignas avançadas, sepse, tomando múltiplas medicações quimioterápicas e submetidas à aférese (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Vasculite cutânea

No contexto pós-comercialização, vasculite cutânea tem sido relatada em pacientes tratados com GRANULOKINE. O mecanismo da vasculite em pacientes que recebem GRANULOKINE é desconhecido. A frequência é estimada como incomum a partir de dados de estudos clínicos.

Leucocitose

Leucocitose (WBC > 50 x 10⁹/L) foi observada em 41% dos doadores e trombocitopenia temporária (plaquetas < 100 x 10⁹/L) após filgrastim e leucaférese foi observada em 35% dos doadores (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Síndrome de Sweet

Casos de Síndrome de Sweet (dermatose febril aguda) têm sido relatados em pacientes com câncer tratados com GRANULOKINE.

Pseudogota (condrocalcinose pirofosfato)

Pseudogota (condrocalcinose pirofosfato) foi relatada em pacientes com câncer tratados com GRANULOKINE.

GvHD

Houve relatos de GvHD e fatalidades em pacientes que recebem G-CSF após transplante alogênico de medula óssea (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” e “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).

População pediátrica

Dados de estudos clínicos em pacientes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de GRANULOKINE é similar em adultos e crianças recebendo quimioterapia citotóxica sugerindo que não há diferenças relacionadas com a idade na farmacocinética de filgrastim. O único evento adverso consistentemente relatado foi dor musculoesquelética, o que não é diferente da experiência na população adulta.

Não há dados suficientes para avaliar melhor o uso de GRANULOKINE em pacientes pediátricos

Outras populações especiais

Uso geriátrico

Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi observada entre os indivíduos com mais de 65 anos de idade em comparação com indivíduos adultos mais jovens (> 18 anos de idade) que estão recebendo quimioterapia citotóxica e a experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre pacientes idosos e adultos mais jovens. Há dados suficientes para avaliar o uso de GRANULOKINE em indivíduos geriátricos para outras indicações aprovadas de GRANULOKINE.

Pacientes pediátricos com SCN

Casos de diminuição de densidade óssea e osteoporose têm sido relatados em pacientes pediátricos com neutropenia crônica grave que recebem tratamento crônico com GRANULOKINE.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os efeitos da superdosagem de GRANULOKINE ainda não foram estabelecidos. A descontinuação da terapia com GRANULOKINE geralmente resulta em uma diminuição de 50% dos neutrófilos circulantes dentro de 1 a 2 dias, com um retorno aos níveis normais em 1 a 7 dias.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS 1.0244.0006

Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi CRF-SP 30.103

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lúcia de Souza, 146.

Taboão da Serra - SP

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:

Amgen Manufacturing Limited

Juncos – Porto Rico

® Marca registrada

0800 264 0800
SAC
sacbrasil@amgen.com



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/03/2022.

GRA_SOLINJ_VPS_10-1