

Granulokine® (filgrastim)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução injetável
30 MU/ML e 60 MU/ML

Fator estimulador de colônias de granulócitos humanos metionil recombinante não glicosilado

APRESENTAÇÃO

Solução injetável. Caixa contendo 5 frascos-ampola de 1 mL.

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

VIA SUBCUTÂNEA OU INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 1 mL ou seringa preenchida de 0,5 mL contém:

Princípio ativo:

Filgrastim.....30 milhões de unidades (MU) – 300 µg.

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

Filgrastim é uma proteína altamente purificada, não glicosilada, contendo 175 aminoácidos, produzida em cepa de laboratório de *Escherichia coli* manipulada geneticamente mediante inclusão de um gene para o fator estimulador de colônias de granulócitos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Granulokine® está indicado para redução da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em pacientes com neoplasias não mieloides tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida e para redução da duração da neutropenia e suas sequelas clínicas em pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes recebendo quimioterapia mielossupressiva

Em estudo de fase III incluindo pacientes com câncer de pulmão de pequenas células, foi administrado **Granulokine®** subcutâneo, e os resultados foram comparados com os da administração de placebo. O estudo mostrou que o uso de **Granulokine®** apresenta benefício na prevenção de manifestações infecciosas e neutropenia febril, reduzindo o número de dias de internação e o uso de antibiótico IV. Não houve modificação na sobrevida ou na progressão da doença.

Ocorreu, pelo menos, um episódio de febre com neutropenia em 77% dos pacientes no grupo placebo e em 40% dos pacientes do grupo G-CSF ($p < 0,001$). Em todos os ciclos, a duração mediana de neutropenia grau IV (número de leucócitos $< 0,5 \times 10^9/L$) foi de 6 dias no grupo placebo e de 1 dia no grupo G-CSF. Durante os ciclos com tratamento randomizado, o número de dias de tratamento com antibióticos IV, o número de dias de internação e a incidência de infecções confirmadas apresentaram redução de 50% no grupo G-CSF, quando comparado ao grupo placebo.

O uso do **Granulokine®** em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica ou à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea leva a reduções significativas na incidência, na severidade e na duração da neutropenia e da neutropenia febril. Consequentemente, há um menor número de internações e dias de hospitalização, apresentando necessidade reduzida de antibióticos, quando comparados aos pacientes tratados apenas com quimioterapia citotóxica.

Referência bibliográfica

Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164–70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Granulokine[®], que contém r-metHuG-CSF (filgrastim), é uma glicoproteína que regula a produção e liberação dos neutrófilos funcionais da medula óssea, promovendo aumento evidente do número de neutrófilos no sangue periférico em 24 horas, com elevações mínimas dos monócitos. Em alguns pacientes com neutropenia crônica severa, **Granulokine**[®] pode induzir leve aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes. Alguns destes pacientes podem já apresentar eosinofilia ou basofilia anterior ao tratamento com **Granulokine**[®]. O aumento de número dos neutrófilos é dose dependente nas doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao **Granulokine**[®] apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em testes de função quimiotática e fagocitária. Após o término da terapêutica com **Granulokine**[®], a quantidade de neutrófilos circulantes diminui cerca de 50% em 1 a 2 dias, e para níveis normais em 1 a 7 dias.

Assim como outros fatores de crescimento hematopoéticos, G-CSF mostrou *in vitro* estimulação de propriedades das células endoteliais humanas.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea (SC), filgrastim é rapidamente absorvido, e o pico da concentração sérica é atingido de 2 a 8 horas após a aplicação. A meia-vida de eliminação após administração IV ou SC é de, normalmente, 2 e 4 horas. Depuração e meia-vida são dependentes da dose e da contagem de neutrófilos. Quando a depuração da mediação de neutrófilos está saturada por concentrações elevadas de filgrastim ou diminuída pela neutropenia, a via da depuração linear predomina, e a farmacocinética parece linear. A biodisponibilidade absoluta após administração de filgrastim via subcutânea é estimada em 62% para uma dose de 375 µg e 72% para uma dose de 750 µg. Após descontinuação da dose, concentrações de filgrastim diminuem até chegarem a concentrações endógenas dentro de 24 horas.

Diminuição na concentração sérica de filgrastim é evidenciada depois de aplicações múltiplas em pacientes saudáveis e em pacientes com câncer, antes de quimioterapia. Este aumento da depuração de filgrastim é dose dependente e a magnitude do aumento parece estar intimamente relacionada ao grau de neutrofilia nos receptores, o que é consistente ao aumento da depuração de neutrófilos pelo aumento de sua quantidade. Em pacientes recebendo filgrastim após quimioterapia, a concentração sérica é mantida em um platô até o princípio da recuperação do número de neutrófilos.

Distribuição

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de **Granulokine**[®] administrado por via intravenosa ou subcutânea. Após administração subcutânea nas doses recomendadas, concentrações séricas acima de 10 ng/mL foram mantidas por 8 a 16 horas. O volume de distribuição no sangue é de, aproximadamente, 150 mL/kg.

Eliminação

A infusão contínua de **Granulokine**[®] durante um período de até 28 dias em pacientes recuperando-se de transplante autólogo de medula óssea não resultou em evidência de acúmulo do fármaco, e as meias-vidas de eliminação foram comparáveis.

Foi demonstrado que a eliminação de filgrastim segue uma farmacocinética de primeira ordem após administração subcutânea e intravenosa. A meia-vida de eliminação sérica média de filgrastim é de, aproximadamente, 3,5 horas, com velocidade de depuração de, aproximadamente, 0,6 mL/min/kg.

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

O potencial de carcinogenicidade de **Granulokine**[®] não foi estudado.

Filgrastim não induziu mutações genéticas em bactérias, tanto na presença como na ausência de um sistema enzimático metabolizador do medicamento.

Demonstrou-se que certas células malignas expressam receptores para o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). A possibilidade de que **Granulokine**[®] possa atuar como fator de crescimento de algum tipo de tumor não pode ser excluída.

Comprometimento da fertilidade

Não foi observado efeito de filgrastim sobre a fertilidade de ratos (machos ou fêmeas) nem sobre a prenhez, em doses até 500 mcg/kg.

Teratogenicidade

Não há evidências, a partir de estudos realizados em ratos e coelhos, de que filgrastim seja teratogênico. Aumento na incidência da perda embrionária foi observado em coelhos, mas não foi observada nenhuma malformação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Granulokine[®] não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao filgrastim ou aos demais componentes.

Granulokine[®] não deve ser usado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica além dos regimes de dosagem estabelecidos.

Granulokine[®] não deve ser administrado a pacientes portadores de neutropenia congênita severa (Síndrome de *Kostmann*) com citogenética anormal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Em pacientes tratados com filgrastim, foi reportada hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorrem no início ou durante o tratamento. Em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa, filgrastim deve ser descontinuado permanentemente. Filgrastim não deve ser administrado a pacientes com histórico de hipersensibilidade a essa substância ou ao pegfilgrastim.

Casos de ruptura esplênica foram reportados com pouca frequência depois da administração de filgrastim - fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSFs), sendo que alguns desses casos foram fatais. O tamanho do baço deve ser cuidadosamente monitorado (por exemplo, através de exame clínico e ultrassonográfico). Diagnóstico de ruptura esplênica ou esplenomegalia deve ser considerado em doadores ou pacientes que relatarem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou na ponta supradeltoideana.

Há publicações relatando que números elevados de leucócitos são fatores prognósticos desfavoráveis em pacientes com anemia falciforme. Portanto, os médicos devem ter cautela ao administrar **Granulokine**[®] a pacientes com anemia falciforme: devem ser monitorados os parâmetros clínicos e laboratoriais apropriados, e é necessário estar atento à possível associação de **Granulokine**[®] com esplenomegalia e crises de oclusão vascular.

Crise de falcização, em alguns casos fatal, foi associada ao uso de **Granulokine**[®] em pacientes falcêmicos. **Granulokine**[®] deve ser prescrito com precaução a esses pacientes.

Trombocitopenia foi frequentemente relatada em pacientes recebendo filgrastim. A contagem de plaquetas deve ser cuidadosamente monitorada.

O monitoramento da densidade óssea pode ser indicado aos pacientes portadores de doenças osteoporóticas subjacentes submetidos à terapêutica com **Granulokine**[®] por mais de 6 meses.

Não foram estudados os efeitos do **Granulokine**[®] em pacientes com redução substancial dos progenitores mieloides. **Granulokine**[®] atua primariamente nos precursores neutrofilicos para exercer seu efeito no aumento do número dos neutrófilos. Portanto, em pacientes com redução de precursores (nos casos tratados com radioterapia extensa ou quimioterapia ou aqueles com infiltração na medula óssea por tumor) a resposta neutrofilica pode estar diminuída.

O efeito de **Granulokine**[®] na doença do enxerto *versus* hospedeiro (GvHD) não foi definido.

Granulokine[®] contém sorbitol como excipiente na concentração de 50 mg/mL. É improvável que, como consequência do tratamento com **Granulokine**[®] em monoterapia, seja administrado sorbitol suficiente para resultar em toxicidade clinicamente relevante em pacientes afetados. No entanto, em casos de intolerância hereditária à frutose (HFI) aconselha-se cautela.

O início de sinais pulmonares (como tosse, febre e dispneia), em associação a sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e deterioração da função pulmonar, pode corresponder a sinais preliminares da síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). Em tais circunstâncias, o uso de **Granulokine**[®] deve ser descontinuado e tratamento apropriado deve ser instituído.

a) Crescimento de células malignas

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

A segurança e a eficácia da administração do **Granulokine**[®] em pacientes com síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda ou leucemia mieloide crônica não foram estabelecidas. Portanto, devido à possibilidade de crescimento tumoral, o **Granulokine**[®] deve ser administrado com extrema cautela em qualquer condição maligna com características mieloides. Estudos clínicos não estabeleceram ainda se o **Granulokine**[®] influencia a progressão de síndromes mielodisplásicas para leucemia mieloide aguda. Assim, extrema cautela deve ser tomada ao se administrar **Granulokine**[®] em qualquer condição mieloide pré-maligna. Deve-se ter particular atenção para distinguir o diagnóstico de transformação blástica da leucemia mieloide crônica do quadro de leucemia mieloide aguda.

Em virtude da existência limitada de dados de eficácia e segurança em pacientes com LMA secundária, **Granulokine**[®] deve ser administrado com cautela nesses pacientes.

A segurança e a eficácia da administração de **Granulokine**[®] em pacientes com LMA *de novo*, com idade < 55 anos com citogenética favorável [t(8;21), t(15;17) e inv(16)] não foram estabelecidas.

b) Em pacientes recebendo quimioterapia citotóxica

Leucocitose

Número de leucócitos $\geq 100 \times 10^9/L$ foi observado em menos de 5% dos pacientes recebendo **Granulokine**[®] 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 em intervalos regulares durante a terapêutica com **Granulokine**[®]. Se a contagem leucocitária exceder $50 \times 10^9/L$ após o nadir esperado, **Granulokine**[®] deve ser imediatamente descontinuado.

Riscos associados com altas doses de quimioterapia

Deve-se ter cuidado especial ao tratar pacientes com altas doses de quimioterapia, porque não foi demonstrada uma melhor resolução tumoral. Doses altas de agentes quimioterápicos podem levar ao aumento de toxicidade, incluindo efeitos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos (consultar informação sobre prescrição específica dos agentes quimioterápicos utilizados).

O tratamento com **Granulokine**[®] como monoterapia não exclui a possibilidade de trombocitopenia e anemia pela quimioterapia mielossupressora. Nesses pacientes, devido à possibilidade de receberem doses mais altas de quimioterapia (por exemplo, doses completas do esquema prescrito), existe risco maior de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se avaliações periódicas do hematócrito e contagem de plaquetas. Cautela especial deve ser adotada quando da administração de quimioterápicos que sejam reconhecidamente trombocitopênicos, isoladamente ou em associação.

Imunogenicidade

Como com todas proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade. Considerando todas fontes de dados sobre imunogenicidade, as taxas de geração de anticorpos contra filgrastim são geralmente baixas. Como esperado com todos biológicos, anticorpos ligantes são desenvolvidos; no entanto eles não foram associados à atividade neutralizante nem a consequências clínicas adversas.

A detecção de formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do teste. Adicionalmente, a incidência de positividade observada no teste para anticorpo (incluindo anticorpo neutralizante) pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do teste, manuseio de amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Devido a essas razões, a comparação da incidência de anticorpos ao filgrastim com a incidência de anticorpos a outros produtos pode levar a interpretações errôneas.

Pacientes com insuficiência renal e hepática

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

Uso em idosos e crianças

Os estudos clínicos com **Granulokine**[®] incluíram 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 segurança e eficácia de **Granulokine**[®] em crianças.

Testes laboratoriais

É recomendado o monitoramento do hemograma completo durante o tratamento com filgrastim.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram relatados efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

A segurança do **Granulokine**[®] não foi estabelecida em gestantes. Há relatos na literatura em que foi demonstrada a passagem transplacentária de filgrastim em gestantes. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. Durante a gestação, o possível risco do uso de **Granulokine**[®] para o feto deve ser avaliado com relação aos benefícios terapêuticos esperados.

Não se tem conhecimento da excreção do **Granulokine**[®] no leite materno. **Granulokine**[®] não é recomendado para o uso em lactantes.

Até o momento, não há informações de que **Granulokine**[®] (filgrastim) possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A segurança e a eficácia do **Granulokine**[®], administrado no mesmo dia da quimioterapia citotóxica mielossupressora, não foram 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.

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 não foram ainda investigados.

Lítio

O potencial de interação farmacodinâmica com lítio, que também promove a liberação de neutrófilos, não foi especificamente pesquisado. Não há evidência de que essa interação possa ser prejudicial.

Imagem óssea

A atividade hematopoiética aumentada da medula óssea em resposta à terapia com fator de crescimento tem sido associada a alterações temporárias de imagens ósseas, o que deve ser considerado na interpretação dos resultados de exames de imagem.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Após preparo, manter sob refrigeração de 2 a 8 °C por 24 horas.

Soluções diluídas de **Granulokine**[®] não devem ser preparadas mais de 24 horas antes da administração e devem ser armazenadas sob refrigeração de 2 a 8 °C.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Guarde-o em sua embalagem original.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

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.

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Granulokine[®] deve ser administrado em injeção subcutânea diária ou em infusão intravenosa diária diluída (vide item “Instruções para diluição”).

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada quanto à presença de partículas visíveis. Deve ser injetada apenas se a solução estiver límpida e incolor. Evite agitar vigorosamente. **Granulokine**[®] em frasco ampola e em seringa preenchida são para uso único.

Instruções para Diluição

Se necessário, **Granulokine**[®] pode ser diluído em solução glicosada a 5%. Diluições a uma concentração final inferior a 5 mcg/mL não são recomendadas em nenhuma eventualidade.

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

volume de injeção final de 20 mL, doses totais de **Granulokine**[®] inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas com 0,2 mL de solução de albumina humana a 20%.

Incompatibilidades

Granulokine[®] não deve ser diluído em soluções salinas (soro fisiológico).

O **Granulokine**[®] diluído pode ser adsorvido em materiais plásticos ou vidros. Contudo, quando diluído corretamente, **Granulokine**[®] é compatível com vidro e uma variedade de materiais plásticos, incluindo PVC, poliolefina (copolímero do polipropileno e polietileno) e polipropileno.

POSOLOGIA

Quimioterapia citotóxica estabelecida

A dose recomendada de **Granulokine**[®] é de 0,5 MU/kg/dia (5 mcg/kg/dia). A primeira dose de **Granulokine**[®] não deve ser administrada em menos de 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

Granulokine[®] deve ser administrado em injeção subcutânea diária ou em infusão intravenosa diária, diluída em solução glicosada a 5%, durante 30 minutos (vide item “Instruções para diluição”).

A administração diária de **Granulokine**[®] deve continuar até que o nadir neutrofílico esperado seja ultrapassado e o número dos neutrófilos tenha retornado a valores normais. Espera-se que a duração necessária do tratamento para preencher esses critérios seja de até 14 dias, dependendo do tipo, da dose e do esquema quimioterápico citotóxico utilizado.

Em pacientes sob quimioterapia citotóxica, a elevação transitória do número de neutrófilos é tipicamente observada 1 a 2 dias após iniciada a terapêutica com **Granulokine**[®].

A descontinuação prematura da terapêutica com **Granulokine**[®], 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**[®] 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**[®] deve ser diluído em 20 mL de solução glicosada a 5% (vide item “Instruções para diluição”).

A primeira dose de **Granulokine**[®] não deve ser administrada nas 24 horas seguintes à quimioterapia citotóxica, mas sim dentro das 24 horas após a infusão da medula óssea. A eficácia e a segurança da administração de **Granulokine**[®] por mais 28 dias, nesse contexto, não foram ainda estabelecidas.

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

Número de neutrófilos	Ajuste da dose de Granulokine [®]
> 1,0 x 10 ⁹ /L por 3 dias consecutivos	Reduzir para 0,5 MU/kg/dia
Se o NAN permanecer > 1,0 x 10 ⁹ /L por mais 3 dias consecutivos	Descontinuar o Granulokine [®]
Se o NAN diminuir para < 1,0 x 10 ⁹ /L durante o período de tratamento, a dose de Granulokine [®] deve ser reescalada de acordo com as etapas acima.	

NAN = Número Absoluto de Neutrófilos.

Instruções especiais de dosagens

Idosos: estudos clínicos com **Granulokine**[®] incluíram número pequeno de pacientes idosos, mas estudos especiais não foram realizados nesse grupo, portanto, recomendações de dosagem específica não podem ser feitas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em pacientes com câncer

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

Sintomas sugestivos de reações tipo alérgicas têm sido reportados e aproximadamente metade desses casos estava relacionado com a dose inicial. Em geral, os relatos foram mais comuns após administração intravenosa. Em alguns casos, a retomada da medicação resultou em recorrência dos sintomas.

A administração de **Granulokine**[®] nas doses recomendadas está frequentemente associada com dor musculoesquelética, especificamente em ossos medulares. Em geral, a dor é discreta ou moderada (10%), mas ocasionalmente severa (3%), e é geralmente controlada com analgésicos comuns. Efeitos adversos menos frequentes incluíram anormalidades urinárias (predominantemente disúria leve ou moderada). Hipotensão transitória, sem necessidade de tratamento clínico, foi ocasionalmente relatada.

Distúrbios vasculares (por exemplo, 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**[®] não foi estabelecida.

Foram relatados casos muito raros de vasculite cutânea em pacientes tratados com **Granulokine**[®]. O mecanismo de vasculite em pacientes recebendo **Granulokine**[®] é desconhecido.

A ocorrência de Síndrome de *Sweet* (dermatite febril aguda) foi ocasionalmente relatada.

Exacerbação de artrite reumatoide foi observada em casos individuais.

Foram relatados eventos adversos pulmonares raros, incluindo pneumonia intersticial, edema pulmonar e infiltrado pulmonar em alguns casos, como resultado de insuficiência respiratória ou síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA), que pode ser fatal.

Dor óssea e dor nas extremidades ocorreram com uma incidência alta em pacientes tratados com filgrastim, quando comparado com pacientes tratados com placebo, em todas indicações.

Elevações leves ou moderadas, dose-dependentes e reversíveis de ácido úrico, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase (GGT) e desidrogenase láctica (DHL) podem ocorrer com frequência.

A Tabela a seguir apresenta a frequência das reações adversas observadas em pacientes com câncer:

Frequência	Sistema orgânico	Efeito adverso
Muito comum (> 10%)	Distúrbio gastrointestinal	Náusea
		Vômito
	Investigação	Aumento GGT
		Aumento da fosfatase alcalina
		Aumento DHL
Comum (1 – 10%)	Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga
		Fraqueza generalizada

		Inflamação de mucosa
	Distúrbio do sistema nervoso	Dor de cabeça
	Distúrbio gastrointestinal	Obstipação
		Diarreia
	Distúrbios metabólicos e nutricionais	Anorexia
	Distúrbio musculoesquelético	Dor no peito
		Dor musculoesquelética
	Distúrbios respiratórios	Tosse
		Dor faringolaríngea
	Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele	Alopecia
		<i>Rash</i> cutâneo
Incomum (< 1%)	Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor inespecífica
Muito raro (< 0,01%)	Distúrbios do Sistema Imune	Reações alérgicas
	Distúrbio musculoesquelético	Exacerbação de artrite reumatoide
	Distúrbios respiratórios	Infiltrados pulmonares
	Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele	Síndrome de <i>Sweet</i>
		Vasculites cutâneas
Distúrbio urinário e renal	Anormalidades urinárias	

Experiência pós-comercialização

Distúrbios do sistema imunológico

- Reações alérgicas incluindo anafilaxia, *rash* cutâneo e urticária, podem ocorrer no tratamento inicial ou subsequente em pacientes recebendo filgrastim. Em alguns casos, os sintomas ocorreram com a reexposição ao medicamento, sugerindo uma relação causal entre medicamento e efeito.

- Reações alérgicas ao filgrastim foram raramente reportadas em experiência pós-comercialização.

Granulokine[®] deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com experiência de reação alérgica séria.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

- Casos isolados de crise de falcização, em alguns casos fatais, foram relatados em pacientes com anemia falciforme.

- Casos de esplenomegalia foram frequentemente relatados ($\geq 1\%$ e $< 10\%$) em pacientes tratados com filgrastim.

- Casos de ruptura de baço foram relatados com pouca frequência ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$) em doadores normais e pacientes recebendo G-CSFs (vide item “Advertências e precauções”).

Distúrbios musculoesqueléticos

- Eventos de pseudogota foram relatados muito raramente (cerca de 0,03 casos por 100.000 exposições [0,00003%]) em pacientes com câncer tratados com **Granulokine[®]**.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

- Foram relatados raramente ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) casos de Síndrome de *Sweet* (dermatite febril aguda).

- Reações de vasculite cutânea foram relatadas muito raramente (cerca de 1 caso por 100.000 exposições [0,001%]) em pacientes com câncer que receberam **Granulokine[®]**.

Anormalidades laboratoriais

Elevações leves a moderadas e reversíveis de ácido úrico, fosfatase alcalina e desidrogenase lática, sem associação com efeitos clínicos, foram observadas em pacientes recebendo filgrastim após quimioterapia citotóxica.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os efeitos de doses excessivas de **Granulokine®** não foram estabelecidos.

Doses de até 138 mcg/kg/dia foram administradas aos pacientes em estudos de transplante de medula óssea (BMT) sem efeitos tóxicos.

A descontinuação da terapêutica com **Granulokine®**, em geral, resulta na queda de 50% dos neutrófilos circulantes em 1 a 2 dias, com retorno aos níveis normais em 1 a 7 dias.

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

MS-1.0100.0541

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

Frasco-ampola

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia
Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça
ou

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Seringa preenchida

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Importado e distribuído no Brasil por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 61.282.661/0001-41

Granulokine® é comercializado sob licença de Kirin-Amgen, Inc.

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/12/2014.



CDS 5.0A_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ¹	Versões (VP/VPS) ₂ *	Apresentações relacionadas ³
11/04/2013	0277032/13-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0277032/13-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP/VPS	Solução injetável. Caixa contendo 5 frascos-ampola de 1 mL. Solução injetável. Caixa contendo 1 seringa preenchida de 0,5 mL.
19/07/2013	0584462/13-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2013	0584462/13-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2013	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Solução injetável. Caixa contendo 5 frascos-ampola de 1 mL. Solução injetável. Caixa contendo 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

02/09/2013	0732079/13-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2013	0732079/13-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2013	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Solução injetável. Caixa contendo 5 frascos-ampola de 1 mL. Solução injetável. Caixa contendo 1 seringa preenchida de 0,5 mL.
31/03/2014	239604/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2014	239604/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável. Caixa contendo 5 frascos-ampola de 1 mL. Solução injetável. Caixa contendo 1 seringa preenchida de 0,5 mL.
22/12/2014	1146452/14-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2014	1146452/14-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2014	Bula Profissional: - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas Bula Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Solução injetável. Caixa contendo 5 frascos-ampola de 1 mL. Solução injetável. Caixa contendo 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

30/07/2015	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2013	0695799/13-4 0695803/13-6	1925 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto a Granel 1940 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	06/07/2015	Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável. Caixa contendo 5 frascos-ampola de 1 mL. Solução injetável. Caixa contendo 1 seringa preenchida de 0,5 mL.
------------	----------------	---	------------	------------------------------	--	------------	----------------	--------	---

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde