

Granulokine

(filgrastim)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda

Solução injetável

30 MU/mL e 60 MU/mL

Granulokine® **filgrastim (G-CSF)**

Fator estimulador de colônias de granulócitos (glóbulos brancos ou leucócitos) humanos

APRESENTAÇÕES

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 mcg.

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

Filgrastim é produzida em cepa de laboratório de *Escherichia coli* manipulada geneticamente mediante inclusão de um gene para o fator estimulador de colônias de granulócitos.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Granulokine® é indicado para redução da duração da neutropenia (diminuição do número de glóbulos brancos neutrófilos) e da incidência da neutropenia febril em pacientes com neoplasias (tumores) não originadas da medula óssea, tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida (medicamentos que atacam as células).

Granulokine® também é indicado para redução da duração da neutropenia e suas sequelas clínicas em pacientes submetidos à terapia mieloablativa (que destrói a medula óssea) seguida de transplante de medula óssea.

Peça ao médico mais esclarecimentos sobre a sua doença se necessário.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Granulokine® é uma proteína altamente purificada produzida em laboratório que age estimulando especificamente a produção de neutrófilos (um dos tipos de glóbulos brancos que também são chamados de granulócitos), que ajudam o organismo a se defender contra infecções, principalmente bacterianas. Em 24 horas após administração, ocorre aumento evidente dessas células.

A redução do número de granulócitos, que são produzidos na medula óssea, pode ocorrer nas seguintes situações: com o uso de quimioterapias tóxicas para a medula óssea, em infecções graves ou em outras situações.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Granulokine® não deverá ser administrado caso você tenha alergia ao filgrastim ou aos demais componentes.

Granulokine[®] não deve ser administrado para aumentar a dose de quimioterapia contra câncer acima dos esquemas de administração e doses já estabelecidos pelo seu médico.

Você não deve receber **Granulokine**[®] se for portador de neutropenia congênita severa (Síndrome de *Kostmann*) com constituição genética anormal.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Geral

Em pacientes tratados com filgrastim, foi reportada alergia, incluindo reações anafiláticas (um tipo de reação alérgica grave), que ocorrem no início ou durante o tratamento. Os pacientes com alergia clinicamente significativa devem parar permanentemente o tratamento com filgrastim. Os pacientes com histórico de alergia ao filgrastim ou ao pegfilgrastim não devem utilizá-lo.

Existem trabalhos publicados na literatura médica relatando que um número elevado de glóbulos brancos no sangue pode piorar a evolução de pacientes com anemia falciforme. Se você é portador de anemia falciforme, precisa informar ao seu médico, pois serão necessários exames clínicos e laboratoriais adicionais. É possível que o **Granulokine**[®] provoque aumento das crises de falcização.

A contagem de plaquetas deve ser cuidadosamente monitorada, pois trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue) foi frequentemente relatada em pacientes em tratamento com **Granulokine**[®].

Se você é portador de osteoporose ou osteopenia, poderá haver necessidade de acompanhamento com exames periódicos de densitometria se você for tratado com **Granulokine**[®] durante mais do que 6 meses.

Se você já foi submetido a radio e/ou quimioterapia extensas ou apresenta infiltração da medula óssea pelo tumor, pode ser que já exista diminuição das células da medula responsáveis pela produção de neutrófilos, os progenitores mielóides. Se isso ocorrer, o aumento de neutrófilos com o uso do **Granulokine**[®] poderá não ser o esperado.

O volume do baço deve ser avaliado regularmente por meio de palpação abdominal ou ultrassom para detecção de aumentos anormais.

Granulokine[®] contém sorbitol como excipiente numa concentração de 50 mg/mL. É improvável que o tratamento apenas com **Granulokine**[®] resulte em toxicidade clinicamente relevante para indivíduos sensíveis. No entanto, em casos de intolerância hereditária à frutose, aconselha-se cautela.

Ainda não se conhece o efeito de **Granulokine**[®] sobre a doença do enxerto *versus* hospedeiro (GvHD).

Início de febre ou sinais pulmonares (como tosse, falta de ar) em associação a sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e piora da função pulmonar, pode corresponder a sinais preliminares da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), um quadro pulmonar grave. Em tais circunstâncias, seu médico deverá recomendar que você pare de usar **Granulokine**[®], e o tratamento apropriado para essa síndrome deve ser iniciado.

Glomerulonefrite (inflamação nos rins) tem sido relatada em pacientes que receberam tratamento com filgrastim e pegfilgrastim. Geralmente, eventos de glomerulonefrite são resolvidos após redução da dose ou descontinuação do uso de filgrastim e pegfilgrastim. O monitoramento através de exames de urina deve ser feito conforme orientação médica.

a) Crescimento de células malignas

Granulokine[®] pode promover o crescimento de células mielóides (células da medula óssea) *in vitro*, e efeitos semelhantes podem ser observados em algumas células não mielóides *in vitro*.

A segurança e a eficácia da administração do **Granulokine**[®] em pacientes com síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda (LMA) ou leucemia mieloide crônica (LMC) não foram estabelecidas. Portanto,

devido à possibilidade de crescimento do tumor, **Granulokine**[®] deve ser administrado com extrema cautela nesses casos.

Em vista de dados de eficácia e segurança limitados em pacientes com leucemia meloide aguda secundária, **Granulokine**[®] deve ser administrado com cautela.

b) Em pacientes recebendo quimioterapia citotóxica (que destrói as células)

Aumento do número de leucócitos (glóbulos brancos)

Como pode ocorrer aumento do número de glóbulos brancos no sangue, e isso pode gerar riscos para você, deve-se realizar contagem das células frequentemente durante a terapia com **Granulokine**[®]. Menos de 5% dos pacientes recebendo doses elevadas de **Granulokine**[®] (equivalentes a 10 seringas por dia) chegaram a apresentar número de glóbulos brancos $\geq 100 \times 10^9/L$ e, mesmo nesses casos, não apareceram efeitos colaterais decorrentes desse aumento. Mas como existem alguns riscos com o aumento excessivo do número de glóbulos brancos, é necessário fazer hemogramas (exame de sangue) com contagem dos leucócitos periodicamente durante o tratamento. Se o número de glóbulos brancos ultrapassar $50 \times 10^9/L$ logo depois de ter atingido o valor mais baixo, **Granulokine**[®] deve ser descontinuado imediatamente.

Riscos associados a altas doses de quimioterapia

Granulokine[®] pode possibilitar que você receba o esquema de quimioterapia indicado, sem que os glóbulos brancos cheguem a um nível tão baixo que seja necessário suspender o tratamento. No entanto, ele não deve ser utilizado para permitir o uso de doses ou frequência de quimioterapia maiores do que as indicadas no seu caso, porque não está comprovado que essas doses elevadas tenham melhor resultado sobre as células do tumor e também podem provocar aumento de toxicidade, com efeitos indesejáveis sobre coração, pulmões, sistema nervoso e pele.

Granulokine[®] não age sobre a redução de outros elementos do sangue, como glóbulos vermelhos e plaquetas, que podem apresentar redução com a quimioterapia. Como o tratamento com **Granulokine**[®] pode permitir que você receba o esquema de quimioterapia com doses mais adequadas ao combate do tumor sem apresentar queda tão acentuada dos glóbulos brancos, será necessário acompanhar cuidadosamente os exames de sangue periódicos para verificar os níveis de plaquetas e glóbulos vermelhos, principalmente se os quimioterápicos indicados no seu caso tiverem mais efeito sobre as plaquetas.

Imunogenicidade

Como em qualquer tratamento com medicamentos compostos por proteínas, existe um potencial de desenvolvimento de imunogenicidade (ativar o sistema imune) durante o uso de filgrastim. No entanto, as taxas de geração de anticorpos contra essa substância são geralmente baixas e não houve consequências clínicas adversas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Até o momento, não há informações de que **Granulokine**[®] (filgrastim) possa causar doping. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

Gravidez e amamentação

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

A segurança do **Granulokine**[®] não foi estabelecida em mulheres grávidas. Existem trabalhos na literatura médica demonstrando que pode haver passagem de filgrastim da gestante para o feto através da placenta. Estudos em animais de laboratório mostraram que pode haver toxicidade para a reprodução.

Durante a gestação, seu médico deverá avaliar o possível risco do uso de **Granulokine**[®] para o feto, com relação aos benefícios terapêuticos esperados.

Não se sabe se o **Granulokine**[®] passa para o leite materno. **Granulokine**[®] não é recomendado para mulheres que estejam amamentando.

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de **Granulokine**[®] em crianças.

Testes laboratoriais

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

Interações medicamentosas

A segurança e a eficácia do **Granulokine**[®] administrado no mesmo dia da quimioterapia tóxica para a medula óssea não foram estabelecidas. O uso de **Granulokine**[®] não é recomendado no período de 24 horas antes até 24 horas após quimioterapia.

Evidências preliminares em um número pequeno de pacientes tratados concomitantemente com **Granulokine**[®] e 5-fluorouracil indicam que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada.

Embora a interação com lítio, que também promove a liberação de neutrófilos, não tenha sido formalmente investigada, não há evidências de que seja prejudicial.

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

Imagem óssea

A atividade aumentada da medula óssea para produção de células sanguíneas 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.

Pode ocorrer alteração temporária de imagens ósseas em exames de imagem associada ao uso de **Granulokine**[®].

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

O profissional da saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

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

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

Soluções diluídas de **Granulokine**[®] não devem ser preparadas mais de 24 horas antes da administração.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Aspecto: a solução de **Granulokine**[®] é límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uma ou duas doses de **Granulokine**[®] por dia devem ser aplicadas por via subcutânea ou intravenosa. A aplicação de **Granulokine**[®] deve ser feita ou supervisionada por um médico com experiência no uso desse tipo de medicamento.

Quimioterapia citotóxica estabelecida

A dose recomendada de **Granulokine**[®] é de 0,5 MU/kg/dia (5 mcg/kg/dia). O conteúdo de uma seringa ou um único frasco de **Granulokine**[®] com 30 milhões de unidades fornece, portanto, a dose diária necessária para um paciente com 60 kg. A primeira dose de **Granulokine**[®] não deve ser administrada em menos de 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

Espera-se que a duração necessária do tratamento para que o número dos neutrófilos retorne aos valores normais seja de até 14 dias, dependendo do tipo, da dose e do esquema quimioterápico citotóxico utilizado. Em pacientes sob quimioterapia citotóxica, uma elevação transitória do número de neutrófilos é tipicamente observada 1 a 2 dias após iniciado o tratamento com **Granulokine**[®]. Contudo, é recomendado manter a aplicação diária até que você recupere os valores normais do número de neutrófilos.

Pacientes tratados com terapia mieloablativa seguida de transplante da medula óssea

A dose inicial recomendada de **Granulokine**[®] é de 1,0 MU/kg/dia (1 milhão de unidades por quilo de peso por dia) (10 mcg/kg/dia) (10 microgramas por quilo de peso por dia) administrado em 30 minutos ou 24 horas por infusão intravenosa (na veia), ou 1,0 MU/kg/dia (10 mcg/kg/dia) (mesma dose) administrado em 24 horas, de maneira contínua, por via subcutânea (abaixo da pele). **Granulokine**[®] deve ser diluído em 20 mL de solução glicosada a 5% (soro glicosado 5%).

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 neste contexto ainda não foram estabelecidas.

Granulokine[®] tem demonstrado eficácia e boa tolerabilidade neste contexto em doses até 70 mcg/kg/dia.

Uso em idosos

Estudos clínicos com **Granulokine**[®] incluíram pequeno número de pacientes idosos. Estudos especiais não foram realizados nesse grupo e, portanto, recomendações específicas de dosagem não podem ser feitas.

Insuficiência renal ou hepática

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

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Granulokine**[®].

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Em pacientes com câncer

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que recebem esse medicamento): náusea, vômito, aumento da gama-glutamil transferase (GGT), aumento da fosfatase alcalina, aumento da desidrogenase láctica (DHL) e do ácido úrico.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que recebem esse medicamento): fadiga, fraqueza generalizada, inflamação da mucosa, dor de cabeça, prisão de ventre, diarreia, anorexia (redução ou ausência de apetite), dor no peito, dor musculoesquelética, tosse, dor na garganta, alopecia (queda de pelo e cabelo) e erupção cutânea.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que recebem esse medicamento): dor inespecífica.

Reação muito rara (ocorre em menos 0,01% dos pacientes que recebem esse medicamento): reações alérgicas, piora da artrite reumatoide, infiltrados pulmonares, Síndrome de *Sweet* (dermatose com placas vermelhas salientes na face, no pescoço e nos membros), vasculites (inflamação dos vasos) cutâneas e anormalidades na urina.

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

Experiência pós-comercialização

- Distúrbios do sistema imunológico

Reações alérgicas incluindo anafilaxia (reação alérgica grave, acompanhada de queda acentuada da pressão arterial e dificuldade para respirar), *rash* cutâneo (erupção na pele) e urticária (reação alérgica em que aparecem placas avermelhadas, com muita coceira), podem ocorrer no tratamento inicial ou subsequente em pacientes recebendo filgrastim. Em alguns casos, os sintomas ocorreram novamente quando o paciente recebeu uma nova dose de filgrastim, sugerindo uma relação de causa entre medicamento e efeito.

Reações alérgicas a filgrastim foram raramente reportadas em experiência pós-comercialização. Caso você apresente alguma reação alérgica séria, o seu médico poderá descontinuar o uso de **Granulokine**[®].

- Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Casos isolados de crise de falcização (hemácias perdem a forma normal e assumem a forma de “foice”), em alguns casos fatais, foram relatados em pacientes com anemia falciforme.

Casos frequentes de esplenomegalia (aumento do volume do baço) foram relatados em pacientes tratados com **Granulokine**[®] (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Casos pouco frequentes de ruptura de baço foram relatados em doadores normais e pacientes recebendo G-CSFs (vide item “O que devo saber antes de usar este medicamento?”) (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

- Distúrbios musculoesqueléticos

Eventos de pseudogota foram relatados muito raramente em pacientes com câncer tratados com **Granulokine**[®] (0,00003%).

- Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos

Foram relatados casos raros (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento) de Síndrome de *Sweet* (dermatite febril aguda).

Reações de vasculite cutânea foram relatadas muito raramente em pacientes com câncer que receberam **Granulokine**[®] (0,001%).

- Distúrbios renais e urinários

Foram relatados casos de glomerulonefrite (inflamação nos rins).

- Anormalidades laboratoriais

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

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através de seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não foram estabelecidos os efeitos de **Granulokine**[®] em caso de superdosagem. Doses de até 138 mcg/kg/dia foram administradas sem efeitos tóxicos. A descontinuação da terapia com **Granulokine**[®], em geral, resulta na diminuição de 50% dos neutrófilos circulantes dentro de um a dois dias, com retorno aos níveis normais em um a sete dias.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

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

® Marca Registrada

Fabricado por:

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Embalado por:

Amgen Europe B.V., Breda, Holanda

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



GRA_SOLINJ_VP_03-2

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data Expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
21/07/2016	Versão Atual	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	5 frascos-ampola de 1 mL de solução injetável contendo 30MU de filgrastim 1 seringa preenchida com 0,5mL de solução injetável contendo 30 MU de filgrastim
21/01/2016	1183943/16-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2015	1122881/15-4	PRODUTO BIOLOGICO – Inclusão do local de Fabricação do produto em sua embalagem secundária	23/12/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	5 frascos-ampola de 1 mL de solução injetável contendo 30MU de filgrastim 1 seringa preenchida com 0,5mL de solução injetável contendo 30 MU de filgrastim
			17/11/2015	1010169/15-1	PRODUTO BIOLOGICO – Registro de Produto Novo	28/12/2015	TEXTO INICIAL		