

Zarzio, para o que é indicado e para o que serve?

Redução da duração da neutropenia (contagem baixa de neutrófilos, os glóbulos brancos que são responsáveis pela defesa do corpo contra infecções) e da incidência de neutropenia febril (infecções associadas a contagens baixas de neutrófilos) em pacientes tratados com quimioterapia para tumores malignos (com exceção da leucemia mieloide crônica e síndromes mielodisplásicas) e para redução da duração da neutropenia e em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea e considerados de risco para neutropenia grave prolongada.

A segurança e eficácia do filgrastim são semelhantes nos adultos e crianças em uso de quimioterapia citotóxica.

Zarzio® 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 Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) de $\leq 0,5 \times 10^9 /L$, e um histórico de infecções graves ou recorrentes, a administração crônica de Zarzio® é indicada para aumentar as contagens de neutrófilos e reduzir a incidência e duração de eventos relacionados à infecção.

Zarzio® é indicado para o tratamento de neutropenia persistente (CAN $\leq 1,0 \times 10^9 /L$) em pacientes com infecção avançada por HIV, para reduzir o risco de infecções bacterianas quando outras opções para controlar a neutropenia são inapropriadas.

Como o Zarzio funciona?

Zarzio® é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre o Zarzio® e o medicamento comparador Neupogen®, que corresponde ao medicamento comparador Granulokine® no Brasil.

Zarzio®, que contém r-metHuG-CSF (filgrastim), é uma glicoproteína que age na medula óssea regulando a produção e liberação dos neutrófilos. Os neutrófilos produzidos em resposta ao Zarzio® apresentam função normal ou aumentada. Após o término do tratamento com Zarzio®, a quantidade de neutrófilos circulantes diminui cerca de 50% em 1 a 2 dias, e volta para níveis normais em 1 a 7 dias.

Estudos mostraram que o uso de filgrastim em pacientes em quimioterapia diminui a incidência, gravidade e duração da neutropenia e da neutropenia febril. O tratamento com filgrastim reduz significativamente a duração da neutropenia febril, o uso antibióticos e a hospitalização após a quimioterapia para tratamento de leucemia mielogênica aguda ou para o transplante de medula óssea.

Quais as contraindicações do Zarzio?

Você não deve receber Zarzio® se tiver antecedente de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao filgrastim ou aos demais componentes.

Como usar o Zarzio?

A aplicação de Zarzio® deve ser realizada ou supervisionada por um médico experiente no uso deste tipo de medicamento. O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento. Sempre utilize este medicamento exatamente como seu médico lhe informou. Consulte o seu médico ou farmacêutico se você não tiver certeza.

Como Zarzio® é administrado e quanto devo tomar?

Zarzio® é geralmente administrado como uma injeção diária no tecido logo abaixo da pele (conhecida como uma injeção subcutânea). Também pode ser administrado como uma injeção lenta diária na veia (conhecida como uma infusão intravenosa). A dose usual varia dependendo da sua doença e peso. Seu médico informará quanto de Zarzio® você deve utilizar.

Pacientes que têm um transplante de medula óssea após quimioterapia:

Você normalmente receberá sua primeira dose de Zarzio® pelo menos 24 horas após sua quimioterapia e pelo menos 24 horas após receber seu transplante da medula óssea.

Por quanto tempo terei que utilizar Zarzio®?

Você precisará utilizar Zarzio® até que sua contagem de glóbulos brancos esteja normal. Exames de sangue regulares serão coletados para monitorar o número de glóbulos brancos no seu corpo. Seu médico lhe informará por quanto tempo você precisará utilizar Zarzio®.

Uso em crianças

Zarzio® é utilizado para o tratamento de crianças que recebem quimioterapia ou sofrem de contagem baixa de glóbulos brancos grave (neutropenia). A administração em crianças que recebem quimioterapia é a mesma para adultos.

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.

O que devo fazer quando me esquecer de usar o Zarzio?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de Zarzio®.

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

Quais cuidados devo ter ao usar o Zarzio?

Geral

Quimioterapia citotóxica estabelecida

Crescimento de células malignas

Filgrastim pode promover o crescimento de células da medula óssea *in vitro* (em experimentos em laboratório, com células isoladas e fora do organismo).

A segurança e a eficácia da administração de filgrastim em pacientes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielogênica crônica (tipos de doenças da medula óssea) não foram estabelecidas.

Filgrastim não é indicado para usar nessas condições.

Precauções especiais em pacientes com câncer

Esplenomegalia (aumento do tamanho do baço)

Casos de esplenomegalia (aumento do tamanho do baço) e ruptura do baço foram relatados com pouca frequência após a administração de filgrastim. Alguns casos de ruptura do baço causaram morte do paciente. Se você estiver usando Zarzio® e apresentar dor na parte de cima ou no lado esquerdo do abdome, ou no ombro esquerdo, procure um médico para avaliar se existe aumento ou ruptura do baço.

Leucocitose (aumento na contagem de glóbulos brancos)

Aumento importante nas contagens dos glóbulos brancos foi observado em menos de 5% dos pacientes recebendo filgrastim em doses acima de 0,3 MU/kg/dia (3 µg/kg/dia). Nenhum efeito indesejado diretamente atribuível a esse aumento foi relatado. Entretanto, em vista dos riscos potenciais associados, o exame de sangue deve ser realizado em intervalos regulares durante a terapia com filgrastim, e o médico vai interromper o tratamento caso a contagem de glóbulos brancos esteja muito elevada.

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 quimioterapia podem levar ao aumento de toxicidade, incluindo efeitos no coração, pulmões, sistema nervoso e pele.

Zarzio® não serve para tratar outros problemas decorrentes da quimioterapia como anemia (redução dos glóbulos vermelhos) e plaquetopenia (redução das plaquetas, células responsáveis pela coagulação). O exame de sangue (hemograma completo) realizado periodicamente durante a quimioterapia vai identificar estes problemas.

Traço falciforme e anemia falciforme

Crises de anemia falciforme, em alguns casos com morte, foram reportadas com o uso de filgrastim em pacientes com traço falciforme ou anemia falciforme.

O número elevado de glóbulos é fator de mau prognóstico em pacientes com anemia falciforme.

Portanto, se você tiver anemia falciforme seu médico deverá ter cautela ao prescrever Zarzio®, monitorizado os exames de sangue frequentemente e estando atento à possível associação de Zarzio® com aumento do tamanho do baço e crises de anemia falciforme.

Outras precauções especiais

Os efeitos de filgrastim em pacientes com reserva de células da medula óssea muito diminuída não foram estudados. Zarzio® atua primariamente nas células precursoras

dos glóbulos brancos maduros para exercer seu efeito. Portanto, em pacientes com redução destas células precursoras (nos casos tratados com radioterapia ou quimioterapia ou aqueles com invasão da medula óssea pelo câncer) a resposta pode estar diminuída.

Distúrbios vasculares, incluindo doença veno-oclusiva e alterações do volume de fluidos foram reportadas ocasionalmente em pacientes submetidos a quimioterapia de alta dose seguida de transplante de medula óssea.

Foram reportados casos de doença do enxerto *versus* hospedeiro (GvHD) e mortes em pacientes que receberam filgrastim após transplante de medula óssea.

Caso você tenha osteoporose (doença óssea caracterizada por fragilidade do osso e predisposição a fraturas) e seu tratamento com Zarzio® for durar mais que 6 meses, seu médico poderá solicitar exames para medir a densidade óssea.

Uma doença grave, a síndrome do extravasamento capilar sistêmico, foi reportada após administração de filgrastim, e se caracteriza por pressão baixa, redução da quantidade de albumina no sangue, inchaço e aumento da concentração do sangue. Se seu médico suspeitar dessa complicação durante seu tratamento com Zarzio®, você deverá ser monitorizado de forma intensiva e receber tratamento sintomático padrão, o que pode incluir a necessidade de terapia intensiva.

Caso você apresente, durante o tratamento com Zarzio®, falta de ar, tosse, febre e alterações dos exames de imagem do pulmão (tomografia, radiografia etc), seu médico pode optar por interromper o tratamento com Zarzio®. Além disso, o tratamento específico para o problema respiratório deverá ser instituído.

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.

Urina com sangue foi comum, e perda de proteína na urina ocorreu em um pequeno número de pacientes. Exames de urina devem ser realizados regularmente para monitorizar estes eventos.

A eficácia e segurança de filgrastim em recém-nascidos e portadores de neutropenias autoimunes não foram estabelecidas.

Zarzio® contém sorbitol como excipiente na formulação. É improvável que, como consequência do tratamento com Zarzio® em monoterapia, seja administrado sorbitol suficiente para resultar em toxicidade clinicamente relevante em pacientes afetados. No entanto, avise seu médico caso você saiba ter intolerância hereditária à frutose (HFI). Nestes casos, Zarzio®, deve ser usado com cautela.

Uso em idosos

Os estudos clínicos com filgrastim incluíram pequeno número de pacientes idosos. Estudos especiais não foram realizados neste grupo e, portanto, recomendações específicas de dosagem não podem ser feitas.

Todos os pacientes

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

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Zarzio® pode ter uma influência pequena na sua capacidade de dirigir e utilizar máquinas. Este medicamento pode causar tontura. É aconselhável esperar e ver como você se sente após tomar Zarzio® antes de dirigir ou operar máquinas.

Gestação e lactação

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

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

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

Até o momento, não há informações de que Zarzio® possa causar *doping*.

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Zarzio?

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com filgrastim 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.

Os dados nas tabelas abaixo descrevem reações adversas relatadas a partir de estudos clínicos e relatos espontâneos. Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejados são apresentados em ordem de gravidade decrescente.

Tabela 1. Resumo tabulado de reações adversas

Classe de sistema de órgão do MedDRA	Reações adversas				
	Muito comum (≥10%)	Comum (≥1% a <10%)	Incomum (≥0,1% a <1%)	Rara (≥0,01% a <0,1%)	Muito rara (<0,01%)
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Trombocitopenia, Anemia ^e	Esplenomegalia ^a , Hemoglobina, diminuída ^e	Leucocitose ^a	Ruptura esplênica ^a , Anemia falciforme com crise	-
Infecções e infestações	-	Sepse, Bronquite Infecção do trato respiratório inferior, Infecção do trato urinário	-	-	-
Distúrbios do sistema imune	-	-	Hipersensibilizada de ao medicamento ^a , Doença do Enxerto <i>versus</i> Hospedeiro ^b	Reação anafilática	-
Distúrbios de metabolismo e nutrição	-	Apetite reduzido ^e , 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	-	Hipotensão, Hipertensão	Doença veno-oclusiva ^d	Síndrome do extravasamento capilar ^a , Aortite	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	-	Hemoptise ^e , Dispneia, Tosse ^a , Dor orofaríngea ^{a,e} , Epistaxe	Síndrome da angústia respiratória aguda ^a , Insuficiência respiratória ^a , Edema pulmonar ^a , Doença pulmonar intersticial ^a , Infiltração pulmonar ^a , Hemorragia pulmonar, Hipóxia	-	-
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia ^a , Vômito ^a , Enjôo ^a	Dor oral, Prisão de ventre ^a	-	-	-
Distúrbios hepatobiliares	-	Hepatomegalia Fosfatase alcalina sanguínea elevada	Aspartato aminotransferase elevada, Gama glutamil transferase elevada	-	-
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Queda de cabelo ^a	Erupção cutânea ^a , Eritema	Erupção maculopapular	Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda), Vasculite cutânea ^a	-
Distúrbios musculoesqueléticos	Dor muscular ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade	-

do tecido conectivo				óssea Exacerbação da artrite reumatoide	
Distúrbios renais e urinários	-	Disúria, Hematúria	Proteinúria	Anormalidade na urina, Glomerulonefrite	-
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Cansaço ^a , Inflamação da mucosa ^a , Pirexia	Dor no peito ^a , Dor ^a , Mal-estar ^e , Edema periférico ^e	Reação no local da injeção	-	-
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	-	Reação de Transfusão ^e	-	-	-

^a Vide “Descrição das reações adversas selecionadas”.

^b Houve relatos de GvHD e fatalidades em pacientes após transplante alogênico de medula óssea.

^c Inclui dor óssea, dorsalgia, artralgia, mialgia, dor na extremidade, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, cervicalgia.

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

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Houve relatos de uma complicação chamada doença do enxerto versus hospedeiro (GvHD), incluindo óbitos, em pacientes recebendo G-CSF após transplante de medula óssea alogênico.

Casos da síndrome do extravasamento capilar sistêmico foram relatados no cenário póscomercialização com uso de fator estimulante de colônia de granulócito. Estes geralmente ocorreram em pacientes com doenças malignas avançadas, sepse, recebendo múltiplas medicações de quimioterapia ou submetidos à aférese.

Pacientes com câncer

Nos estudos clínicos, randomizados, placebo-controlados, filgrastim não aumentou a incidência dos efeitos indesejados, associados com a quimioterapia citotóxica. Nesses estudos clínicos, os efeitos indesejados relatados com frequência igual nos pacientes tratados com filgrastim/quimioterapia e placebo/quimioterapia incluíram náusea e vômito, queda de cabelo, diarreia, cansaço, perda de apetite, mucosite, dor de cabeça, tosse, feridas na pele, dor no peito, fadiga, dor na garganta, prisão de ventre e dor.

No cenário pós-comercialização, vasculite cutânea foi relatada em pacientes tratados com filgrastim.

Casos de síndrome de Sweet (dermatose febril aguda) foram relatados no cenário pós-comercialização. A frequência é estimada como incomum a partir dos dados do estudo clínico.

Nos estudos clínicos e no cenário pós-comercialização, os efeitos adversos pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar foram relatados em alguns casos com um desfecho de insuficiência respiratória ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), que podem ser fatais.

Casos de aumento do tamanho do baço e ruptura do baço foram relatados de forma incomum após a administração de filgrastim. Alguns casos de ruptura do baço foram fatais.

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, falta de ar e pressão baixa, ocorrendo no tratamento inicial ou subsequente, foram relatadas nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. No geral, os relatos foram mais comuns após a administração intravenosa. Em alguns casos, os sintomas recorreram com reintrodução, sugerindo uma relação causal. O filgrastim deve ser permanentemente descontinuada em pacientes que apresentam uma reação alérgica séria.

No cenário pós-comercialização, casos isolados de crises falciformes foram relatados em pacientes com doença falciforme, alguns dos quais foram fatais.

Pseudogota foi relatada em pacientes com câncer, tratados com filgrastim.

Outras populações especiais

População pediátrica

Dados de estudos clínicos em pacientes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim 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 filgrastim em pacientes pediátricos.

Idosos

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

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 filgrastim.

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.

Apresentações do Zarzio

Solução injetável 30 MU / 0,5 mL

Fator estimulador de colônias de granulócitos (glóbulos brancos ou leucócitos) humanos metionil recombinante não glicosilado.

Embalagem contendo 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

Via subcutânea ou intravenosa.

Uso adulto e pediátrico.

Qual a composição do Zarzio?

Cada seringa preenchida contém:

Filgrastim 30 milhões de unidades (MU) – 300 mcg

Excipientes q.s.p. 0,5 mL

Excipientes: ácido glutâmico, sorbitol, polissorbatos 80, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Filgrastim é uma proteína não glicosilada, contendo 175 aminoácidos, produzida em *Escherichia coli* por tecnologia de DNA recombinante para o fator estimulador de colônias de granulócitos.

Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Zarzio maior do que a recomendada?

Os efeitos de doses excessivas de Zarzio® não foram estabelecidos.

A descontinuação da terapêutica com Zarzio®, 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 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.

Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Zarzio com outros remédios?

A segurança e a eficácia de Filgrastim, 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 Filgrastim 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 filgrastim 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 nos estudos clínicos.

Lítio

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

Qual a ação da substância do Zarzio?

Resultados de Eficácia

Filgrastim é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre o Filgrastim e o medicamento comparador Neupogen®, que corresponde ao medicamento comparador Granulokine® no Brasil.

Resultados de eficácia do produto biológico comparador

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 smallcell lung cancer. N Engl J Med 1991;325:164–70.

Resultados obtidos nos estudos comparativos entre o bioequivalente e o produto biológico comparador

Blackwell e cols.¹ conduziram um estudo de fase III para comparar Filgrastim com o produto referência (Neupogen, Amgen) em 218 pacientes com câncer de mama em tratamento com quimioterapia citotóxica adjuvante ou neoadjuvante com docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida.

As pacientes elegíveis foram randomizadas para um de quatro braços de tratamento durante 6 ciclos de quimioterapia:

Dois braços receberam o mesmo G-CSF (Filgrastim ou o produto referência), enquanto dois braços receberam um dos medicamentos, alternadamente, a cada ciclo. A dose usada de filgrastim foi 5 µg/kg/dia a partir do D2 da quimioterapia até que a CAN fosse superior a $1,0 \times 10^9/L$ após seu nadir ou pelo período máximo de 14 dias. A variável primária de eficácia foi o tempo de duração da neutropenia (número de dias consecutivos com neutropenia grave [CAN < $0,5 \times 10^9/L$]) no primeiro ciclo de quimioterapia, considerando uma margem de não-inferioridade de 1 dia. Também foram avaliados o número de dias com febre, incidência de neutropenia febril, incidência e duração de hospitalizações por neutropenia febril, frequência de infecções por ciclo e ao longo de todos os ciclos, tempo para recuperação dos neutrófilos (dias entre o nadir da CAN e a elevação da mesma acima da $2 \times 10^9/L$) e gravidade da neutropenia (valor mais baixo da CAN) para cada ciclo. A segurança foi avaliada pela incidência de eventos adversos e pela imunogenicidade.

Este estudo demonstrou não-inferioridade de Filgrastim em relação ao produto referência para a variável primária de eficácia:

A duração da neutropenia no 1º ciclo foi de $1,17 \pm 1,11$ dias para Filgrastim e $1,20 \pm 1,02$ dias para o produto referência (diferença, 0,04 dias; limite inferior do IC95%, -0,26 dias). Não se observaram diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento nos desfechos secundários, como mostra a Tabela 1. Não se observaram diferenças significantes na gravidade da neutropenia; a mediana do nadir da CAN para Filgrastim foi de $0,3 \times 10^9/L$ (range: 0- 8,87) e para o produto referência foi de $0,25 \times 10^9/L$ (range: 0-8,39). Alternar Filgrastim com o produto referência (ou vice-versa) não teve impacto significativo em termos de eficácia ou segurança do tratamento. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento. Um paciente (braço Filgrastim) morreu devido a

tromboembolismo pulmonar (evento não relacionado ao medicamento de estudo). Nenhum paciente apresentou formação de anticorpos neutralizadores.

Tabela 1. Variáveis secundárias de eficácia do estudo de fase III comparativo de Filgrastim com o produto referência. Adaptado da referência¹:

-	1º ciclo Todos os ciclos					
	Filgrastim (Z)	Referência (R)	Não alternaram tratamento (Z + R)	Alternaram (Z > R ou R < Z)	Filgrastim contínuo	Referência contínuo
Febre	7 (6,6%)	3 (2,8%)	8 (9,3%)	12 (13,5%)	6 (15%)	2 (4,3%)
Neutropenia febril	5 (4,7%)	2 (1,9%)	2 (2,3%)	6 (6,7%)	2 (5%)	0
Hospitalização por neutropenia febril	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (2,3%)	1 (1,1%)	2 (5%)	0
Infecção	2 (1,9%)	2 (1,9%)	6 (7%)	9 (10,1%)	2 (5%)	4 (8,7%)

Z, Filgrastim; R, Referência (Neupogen®, Amgen).

Um estudo de fase III (EP06-301) não comparativo foi realizado em 170 mulheres com câncer da mama (estágios II a IV) em quimioterapia citotóxica. A dose utilizada foi 300 µg para as pacientes com peso < 60 kg e 480 µg para aquelas com peso ≥ 60 kg. Dez pacientes (6%) apresentaram neutropenia febril no primeiro ciclo, o que não foi observado nos ciclos subsequentes. Oitenta pacientes (47%) apresentaram neutropenia grave após o 1º ciclo de tratamento, que teve duração de 1,8 ± 1,4 dias (número de dias consecutivos com CAN < 0,5 x 10⁹/L). Nos ciclos subsequentes, a incidência de neutropenia grave variou de 15 a 21%, com duração semelhante ao 1º ciclo².

Dados de 5 estudos pós-comercialização de Filgrastim, realizados na Europa, comprovaram a eficácia e segurança do medicamento na prática clínica real. Estes estudos foram conduzidos em 12 centros Europeus, e incluíram 1320 pacientes com diagnóstico confirmado de câncer (42% câncer de mama; 16% câncer de pulmão; 15% linfoma/leucemia). Apenas 2,2% dos pacientes incluídos (n=29) desenvolveram neutropenia febril durante o seguimento, e 8,5% (n =104) apresentaram neutropenia grave (CAN < 500/mm³). Estes achados são considerados equivalentes ao que se observou em estudos prévios com G-CSF. Nenhum relato de anticorpos neutralizadores foi feito no período póscomercialização de Filgrastim³.

Referências bibliográficas:

¹Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, Davidenko I, Nelyubina L, Nakov R, Stiegler G, Singh P, Schwebig A, Kramer S et al: Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2015, 26(9):1948-1953.

²Gascon P, Fuhr U, Sorgel F, Kinzig-Schippers M, Makhson A, Balsler S, Einmahl S, Muenzberg M: Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010, 21(7):1419-1429.

³Gascon P, Tesch H, Verpoort K, Rosati MS, Salesi N, Agrawal S, Wilking N, Barker H, Muenzberg M, Turner M: Clinical experience with Zarzio(R) in Europe: what have we learned? *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2013, 21(10):2925-2932.

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 dos neutrófilos funcionais da medula óssea. Filgrastim contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) causa aumentos acentuados nas contagens de neutrófilos no sangue periférico dentro de 24 horas, com aumentos menores nos monócitos. Em alguns pacientes com neutropenia crônica grave, filgrastim também pode induzir um aumento secundário no número de eosinófilos e basófilos circulantes em relação ao valor basal; alguns destes pacientes podem já 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 quimiotáxica e fagocitária. Após o término da terapêutica com filgrastim, as contagens de neutrófilos circulantes diminuíram em 50% dentro de 1 a 2 dias, e para níveis normais de 1 a 7 dias.

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

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 a duração da neutropenia febril, o uso antibiótico e a hospitalização após a quimioterapia de indução para leucemia mielogênica aguda ou terapia mieloablativa, seguida por transplante de medula óssea. A incidência de febre e infecções documentadas não foi reduzida em nenhum cenário. A duração de febre não foi reduzida em pacientes submetidos à terapia mieloablativa, seguida por transplante de medula óssea.

O uso de filgrastim, sozinho ou após quimioterapia, mobiliza células progenitoras hematopoiéticas no sangue periférico. Esses PBPCs autólogos podem ser colhidos e infundidos após terapia citotóxica em altas doses, no lugar de ou além do transplante de medula óssea. A infusão de PBPC acelera a recuperação hematopoiética, reduzindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas.

Os receptores de PBPCs alogênicos mobilizados com filgrastim experimentaram recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa no tempo de recuperação plaquetária sem suporte quando comparados ao transplante alogênico de medula óssea.

Um estudo europeu retrospectivo avaliando o uso de G-CSF após transplante alogênico de medula óssea em pacientes com leucemia aguda sugeriu um aumento no risco de GvHD, mortalidade relacionada ao tratamento (TRM) e mortalidade quando o G-CSF foi administrado. Em um estudo internacional retrospectivo separado em pacientes com leucemia mielóide aguda e crônica, não foi observado efeito sobre o risco de GvHD, TRM e mortalidade. Uma metanálise de estudos de transplante alogênico, incluindo os resultados de nove estudos prospectivos randomizados, oito estudos retrospectivos e um estudo controlado por caso, não detectou um efeito nos riscos de GvHD aguda, GvHD crônica ou mortalidade precoce relacionada ao tratamento.

Risco Relativo (95% IC) de GvHD and TRM Seguindo tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea					
Publicação	Período do estudo	N	Grau Agudo II-IV GvHD	GvHD Crônica	TRM
Meta Análise (2003)	1986-2001 ^a	1198	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	1789	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	2110	1.11 (0.86, 1.42)	1.10 (0.86, 1.39)	1.26 (0.95, 1.67)

^a Análise inclui estudos envolvendo transplante de medula óssea durante este período; alguns estudos usaram GM-CSF.

^b Análise inclui paciente recebendo transplante de medula óssea durante este período.

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

Em doadores normais, uma dose de 1 MU / kg / dia (10 µg / kg / dia) administrada por via subcutânea por 4-5 dias consecutivos permite uma coleta de $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ células / kg de peso corporal do receptor na maioria dos doadores após duas leucaféreses.

O uso de filgrastim em pacientes, crianças ou adultos, com SCN (neutropenia congênita, cíclica e idiopática grave) induz um aumento sustentado da CAN no sangue periférico e uma redução da infecção e eventos relacionados.

O uso de filgrastim em pacientes com infecção pelo HIV mantém a contagem normal de neutrófilos para permitir a dosagem programada de antiviral e / ou outro medicamento mielossupressor. Não há evidências de que pacientes com infecção pelo HIV tratados com filgrastim apresentem um aumento na replicação do HIV.

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

Propriedades farmacocinéticas

Estudos randomizado, duplo-cegos, de dose única e múltipla, cruzados em 204 voluntários saudáveis mostraram que o perfil farmacocinético de Filgrastim foi comparável com o produto comparador após administração subcutânea e intravenosa.

Absorção

Uma dose subcutânea única de 0,5 MU/kg (5 µg/kg) resultou em concentrações séricas máximas após um t_{max} de 4,5 ± 0,9 horas (média ± DP).

Distribuição

O volume de distribuição no sangue é aproximadamente 150 mL/kg. Após a administração subcutânea de doses recomendadas, concentrações séricas foram mantidas acima de 10 ng/mL durante 8-16 horas. Há uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de filgrastim, administrada intravenosa ou subcutaneamente.

Eliminação

A mediana da meia-vida de eliminação sérica (t_{1/2}) de filgrastim após as doses subcutâneas únicas variou de 2,7 horas (1,0 MU/kg, 10 µg/kg) a 5,7 horas (0,25 MU/kg, 2,5 µg/kg) e foi prolongada após 7 dias de dosagem para 8,5-14 horas, respectivamente.

A infusão contínua com filgrastim durante um período de até 28 dias, em pacientes recuperando-se do transplante de medula óssea autólogo, não resultou em nenhuma evidência de acúmulo do medicamento nas meias-vidas de eliminação comparáveis.

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 mieloide 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 µg/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 produto de referência, achados comparáveis e aumento das malformações fetais foram observados com 100 µg/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 µg/kg/dia. O nível de observação sem efeito adverso para a toxicidade embriofetal neste estudo foi 10 µg/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 µg/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 µg/kg/dia) e taxa de sobrevivência ligeiramente reduzida (100 µg/kg/dia).

Como devo armazenar o Zarzio?

O Zarzio® deve ser armazenado sob refrigeração, entre 2 e 8 °C, protegido da luz. A exposição acidental a temperaturas de congelamento não afeta negativamente a estabilidade do Zarzio®.

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

Após a diluição: a estabilidade química e física em utilização da solução diluída para infusão foi demonstrada durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do usuário e não seriam normalmente superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a menos que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e 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.

Características do medicamento

A solução de Zarzio® é clara, incolor a levemente amarelada.

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 evitado. 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.

Mensagens de Alerta do Zarzio

Leia toda essa bula atentamente antes de iniciar este medicamento, pois ela contém informações importantes para você.

Dizeres Legais do Zarzio

Reg. M.S.: 1.0047.0598

Farm. Resp.:

Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Fabricado por:

Sandoz GmbH - BP Schafftenau
Langkampfen - Áustria

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda
Rua. Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1920 Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16

Venda sob prescrição médica.

Uso restrito a hospitais.