

FILGRASTINE[®]

Blau Farmacêutica S.A.
Solução injetável
30 M.U.I./0,5 mL e 30 M.U.I./1,0 mL

MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09**FILGRASTINE®**
filgrastim (rHu G-CSF)**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável. Embalagens contendo 01, 03, 05, 10 ou 12 frascos-ampola com solução injetável, 01, 03, 05, 10 ou 12 ampolas com solução injetável, ou 01, 03, 05, 10 ou 12 seringas preenchidas dotadas de dispositivo de segurança ou 01, 03, 05, 10 ou 12 seringas preenchidas a 30 M.U.I./1 mL.

Embalagens contendo 01, 03, 05, 10 ou 12 seringas preenchidas dotadas de dispositivo de segurança ou 01, 03, 05, 10 ou 12 seringas preenchidas a 30 M.U.I./0,5 mL.

* 1 M.U.I. = 10 µg

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****FILGRASTINE® frasco-ampola e ampola de 1,0 mL:**

filgrastim (rHu G-CSF).....300 µg

excipientes*: q.s.p.....1,0 mL

*acetato de sódio, polissorbato 80, manitol e água para injetáveis.

FILGRASTINE® seringa preenchida 0,5 mL:

filgrastim (rHu G-CSF).....300 µg

excipientes*: q.s.p.....0,5 mL

*acetato de sódio, polissorbato 80, manitol e água para injetáveis.

FILGRASTINE® seringa preenchida 1,0 mL:

filgrastim (rHu G-CSF).....300 µg

excipientes*: q.s.p.....1,0 mL

*acetato de sódio, polissorbato 80, manitol e água para injetáveis.

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O produto está indicado para redução na duração da neutropenia e incidência da neutropenia febril nos pacientes com neoplasias não mielóides com quimioterapia citotóxica estabelecida e para redução na duração de neutropenia em pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos demonstraram que o uso de filgrastim (rHu G-CSF) durante a quimioterapia diminuiu a neutropenia e foi capaz de triplicar a contagem de neutrófilos após o início do tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Filgrastim (rHu G-CSF) é uma proteína não glicosilada com 175 aminoácidos, produzida por processo de DNA recombinante com *Escherichia coli* (inserção na bactéria do fator estimulante celular de granulócito humano); do ponto de vista químico, assemelha-se a glicoproteína hormonal do fator de crescimento hematopoiético da classe II. Atua nas células precursoras com a capacidade de formar apenas uma célula diferenciada: o granulócito neutrófilo; portanto é um estimulante celular linhagem-específica.

Farmacologia

O fator estimulador de colônias de granulócitos humanos é uma glicoproteína que regula a produção e liberação dos neutrófilos funcionais da medula óssea. O G-CSF recombinante, provoca aumentos evidentes nas contagens de neutrófilos no sangue periférico em vinte e quatro horas, com elevações mínimas dos monócitos. Os aumentos das contagens dos neutrófilos são dose-dependentes nas doses recomendadas.

Os neutrófilos produzidos em resposta ao filgrastim (rHu G-CSF) apresentam função normal ou aumentada como demonstrado em testes de função quimiotática e fagocitária. Após o término da terapêutica com filgrastim (rHu G-CSF), a quantidade de neutrófilos circulantes diminui cerca de 50% em 1 a 2 dias, e para níveis normais em 1 a 7 dias.

O uso do filgrastim (rHu G-CSF) em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica leva a reduções significativas na incidência, severidade e duração da neutropenia e neutropenia febril.

Pacientes tratados com quimioterapia citotóxica e filgrastim (rHu G-CSF) requerem menor número de internamentos e dias de hospitalização, apresentando necessidade reduzida de antibióticos quando comparados aos pacientes tratados apenas com quimioterapia citotóxica.

Toxicologia

Em estudos clínicos realizados com filgrastim (rHu G-CSF) em ratos não foram observadas reações adversas e as atividades dos ratos mantiveram-se normais.

Após 7 dias de observação, a massa corpórea dos ratos aumentou normalmente e não ocorreram mortes.

A DL50 em ratos quando filgrastim (rHu G-CSF) é aplicado por via intravenosa é maior que 3600 µg/kg.

Não se tem dados toxicológicos suficientes para a determinação da toxicologia de FILGRASTINE® em humanos.

Farmacocinética

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica do G-CSF, seja administrado por via intravenosa como subcutânea.

Após uma dose única do filgrastim (rHu G-CSF) variando de 1,7 a 69,0 mg/kg (por infusão intravenosa superior a 30 minutos), níveis máximos de G-CSF entre 5 a 1840 mg/mL foram encontrados. Após administração subcutânea das doses recomendadas, níveis máximos da concentração sérica até 118 ng/mL foram mantidos acima de 10 ng/mL por 8 a 16 horas. O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 mL/kg.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não deve ser administrado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao produto ou aos seus componentes.

Também está contraindicado em pacientes com história de púrpura trombocitopênica auto-imune (que é o aparecimento na pele de inúmeras manchas vermelhas causadas por hemorragias cutâneas e é acompanhada de anemia hemolítica, convulsões, febre e outros sintomas neurológicos).

Filgrastine® é contraindicado na faixa etária inferior à 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Crescimento de células malignas

O fator estimulador de colônias de granulócitos pode promover o crescimento de células mielóides in vitro e efeitos semelhantes podem ser observados em algumas células não mielóides "in vitro". A segurança e a eficácia da administração do produto em pacientes com mielodisplasia, leucemia mielóide aguda ou leucemia mielóide crônica não foram estabelecidas. Portanto, devido à possibilidade de crescimento tumoral o produto deve ser administrado com extrema cautela em qualquer condição maligna com características mielóides.

FILGRASTINE® deve ser usado 24hs depois da administração de medicamentos para quimioterapia anti-tumoral.

Durante o tratamento com FILGRASTINE®, deve ser feito dois hemogramas semanais para a contagem de neutrófilos.

Gravidez e lactação

Não há informações suficientes para estabelecer-se a segurança do FILGRASTINE® em mulheres grávidas. Sendo assim deve-se avaliar a relação dos benefícios para a mãe e riscos para o feto.

Não se tem conhecimento da excreção do filgrastim (rHu G-CSF) no leite materno, dessa forma FILGRASTINE® não é recomendado para lactantes.

Categoria de risco na gravidez: C

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

Uso para pessoas de mais de 65 anos de idade

O produto poderá ser usado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que observada as precauções comuns ao produto.

Crianças

A segurança e eficácia do filgrastim (rHu G-CSF) não foram estabelecidas para crianças.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O produto não deve ser diluído em soluções salinas.

Considerando a sensibilidade das células mielóides de rápida divisão à quimioterapia citotóxica mielossupressora, o uso de FILGRASTINE® não é recomendado no período de 24 horas antes até 24 horas subsequentes à quimioterapia.

Não é recomendado o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento com FILGRASTINE®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2° C e 8° C e ao abrigo da luz. Não congelar.

Qualquer solução remanescente deve ser descartada.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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 físicas e organolépticas

Solução injetável límpida, incolor ou levemente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

O produto pode ser administrado em uma injeção subcutânea diária ou em uma infusão intravenosa diária diluída em solução de glicose a 5% durante 30 minutos. A primeira dose do filgrastim (rHu G-CSF) não deve ser administrada antes de 24 horas após a quimioterapia citotóxica. A administração diária do filgrastim (rHu G-CSF) deve continuar até que o nadir neutrofílico esperado tenha passado e a contagem dos neutrófilos tenha retornado a valores normais. Espera-se que a duração do tratamento necessária para preencher estes critérios seja de até 14 dias, dependendo do tipo, dose e esquema quimioterápico citotóxico utilizados. Uma elevação transitória da contagem de neutrófilos é tipicamente observada 1 a 2 dias depois de iniciada a terapêutica com filgrastim (rHu G-CSF). Entretanto, para uma resposta terapêutica estável, o tratamento com filgrastim (rHu G-CSF) não deve ser descontinuado antes que o nadir esperado tenha passado e a contagem de neutrófilos tenha retornado aos valores normais. A descontinuação prematura da terapêutica com filgrastim (rHu G-CSF), antes do período do nadir neutrofílico esperado, não é recomendável.

Diluição

Se necessário, FILGRASTINE® pode ser diluído em solução de glicose a 5%. FILGRASTINE® diluído pode ser adsorvido em materiais de plástico e vidro. Contudo, quando diluído corretamente, o filgrastim (rHu G-CSF) é compatível com vidro e uma variedade de materiais plásticos, incluindo PVC, poliolefina (um copolímero do polipropileno e polietileno) e polipropileno. Para aqueles pacientes tratados com filgrastim (rHu G-CSF) diluído a uma concentração inferior a 1,5 M.U.I./mL (15 µg/mL) deve-se adicionar albumina sérica humana até uma concentração de 2 mg/mL. Por exemplo, para um volume de injeção final de 20 mL, doses totais do filgrastim (rHu G-CSF) inferiores a 30 M.U.I. (300 µg) devem ser administradas com 0,2 mL de uma solução de albumina humana a 20%. Diluições a uma concentração final inferior a 0,2 M.U.I./mL (2 µg/mL) não são recomendadas em nenhuma eventualidade. Não diluir com soluções fisiológicas.

Posologia
Pacientes tratados com quimioterapia citotóxica e transplante autólogo de medula

O filgrastim (rHu G-CSF) deve ser administrado por via subcutânea ou por infusão intravenosa, diluído em 20-50 mL de glicose a 5%. A primeira dose do filgrastim (rHu G-CSF) não deve ser administrada em menos de 24 horas após a quimioterapia citotóxica, mas sim no período de 24 horas após a infusão da medula óssea. A eficácia e segurança da administração do filgrastim (rHu G-CSF) por mais de 28 dias neste contexto, não foram ainda estabelecidas. Uma vez ultrapassado o nadir neutrofílico, a dose diária do filgrastim (rHu G-CSF) deve ser titulada de acordo com a resposta dos neutrófilos, a seguir:

CONTAGEM DE NEUTRÓFILOS	AJUSTE DE DOSE DO PRODUTO
> 1000/mm ³ por 3 dias consecutivos	Reduzir para 0,5 M.U.I./Kg/dia.
Se a CAN* permanecer > 1000/mm ³ por mais 3 dias consecutivos.	Reduzir para 0,1 M.U.I./Kg/dia.
Se a CAN* permanecer > 1000/mm ³ por mais 3 dias consecutivos.	Descontinuar o produto.
Se a CAN* diminuir para < 1000/mm ³ durante o período de tratamento, a dose do filgrastim deve ser reescalada de acordo com as etapas acima.	

* CAN = Contagem absoluta de neutrófilos.

- filgrastim (rHu G-CSF) tem demonstrado eficácia e boa tolerabilidade em doses até 70 µg/Kg/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Em doentes com neoplasias

Frequência	Aparelho/Sistema	Efeitos adversos
Muito frequentes (>10%)	Gastrointestinal	náuseas / vômitos
	Hepático	elevação dos níveis de gama-GT
	Metabólico / Nutrição	elevação dos níveis de fosfatase alcalina, elevação dos níveis de LDH e elevação dos níveis de ácido úrico
	SNC / SNP	cefaleia
	Hematológico	leucocitose, trombocitopenia
	Musculoesquelético	dor musculoesquelético
Frequentes (1 – 10%)	Geral	fadiga, fraqueza generalizada
	SNC / SNP	cefaleia
	Gastrointestinal	constipação, anorexia, diarreia e mucosite
	Musculoesquelético	dor no peito e dor musculoesquelético
	Metabólico / Nutrição	elevação dos níveis de fosfatase alcalina, elevação dos níveis de LDH
	Respiratório	tosse e inflamação da garganta
	Cutâneo	alopecia e exantema
Pouco frequentes (<1%)	Geral	dor inespecífica, reações alérgicas graves devida a ingestão de filgrastim (rHu G-CSF)
	Hematológico	disfunções esplênicas
	Metabólico / Nutrição	elevação dos níveis de TGO, hiperuricemia
	Musculoesquelético	artrite reumatóide, exacerbação
	Respiratório	acontecimentos adversos pulmonares
Raros (< 0,1%)	Vascular	distúrbios vasculares
	Cutâneo	síndrome de Sweet
	Geral	reações alérgicas devida a ingestão de filgrastim (rHu G-CSF)
Muito raros (< 0,01%)	Musculoesquelético	artrite reumatóide, exacerbação e pseudogota
	Respiratório	infiltrações pulmonares
	Cutâneo	vasculite cutânea
	Urinário	perturbações urinárias

Na neutropenia crônica grave (NCG)

Frequência	Aparelho/Sistema	Efeitos adversos
Muito frequentes (>10%)	Hematológico	anemia, esplenomegalia
	Metabólico / Nutrição	diminuição dos níveis de glicose, elevação dos níveis de fosfatase alcalina, elevação dos níveis de LDH, hiperuricemia
	Musculoesquelético	dor musculoesquelético
	Respiratório	epistaxe
Frequentes (1 – 10%)	SNC / SNP	cefaleia
	Gastrointestinal	diarreia
	Hematológico	trombocitopenia
	Hepático	hepatomegalia
	Musculoesquelético	osteoporose
	Cutâneo	alopecia, vasculite cutânea, dor no local de injeção devida a administração de filgrastim (rHu G-CSF), exantema devida a ingestão de filgrastim (rHu G-CSF)
Pouco frequentes	Hematológico	disfunções esplênicas, hematúria

(< 1%)	Urinário	proteinúria
--------	----------	-------------

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foi determinada a dose máxima em humanos que pode ser administrada em dose única ou múltiplas doses. Em caso de superdosagem o paciente deverá ser mantido em observação, e caso ocorram reações deve-se adotar tratamento sintomático.

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

II) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP n° 10.878

Reg. MS n° 1.1637.0058

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares km 30,5 –n° 2833 – Prédio 200

CEP: 06705-030 - Cotia – SP

Indústria Brasileira

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 Cotia – SP

Indústria Brasileira

www.blau.com.br



Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/07/2019

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/07/2019	-	10456 – BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2019	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2019	Harmonização das bulas	VPS	Todas
21/03/2016	1383172/16-1	10456 – BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2016	-	10456 – BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/03/2016	Dizeres Legais	VPS	Todas
29/07/2014	0612603/14-1	10456 – BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2014	0612603/14-1	10456 – BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2014	Todos	VPS	Todas
30/06/2014	0513671/14-7	10463 – BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0513671/14-7	10463 – BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Todos	VPS	Todas