

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Myograf®

filgrastim

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

Myograf® 300 mcg/mL: Embalagens contendo 5 frascos-ampola com 1 mL

USO SUBCUTÂNEO / INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Myograf® contém:

filgrastim (rHuG-CSF)	300 mcg
veículo: ácido acético, acetato de sódio, manitol, polissorbato 80 e água para injeção q.s.p.	1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

1. Neutropenia resultante de quimioterapia citotóxica. Em pacientes com câncer recebendo quimioterapia mielossupressora, especialmente após mielossupressão severa pelo tratamento com antineoplásicos, Myograf® (filgrastim) auxilia na profilaxia da neutropenia, diminuindo a queda dos níveis de neutrófilos, encurtando a duração da neutropenia e acelera a recuperação dos níveis de neutrófilos, desse modo, reduz os riscos de complicações infecciosas.
2. Neutropenia após transplante de medula óssea.
3. Neutropenia causada pela síndrome mielodisplásica, neutropenia causada pela anemia aplásica, neutropenia congênita, neutropenia idiopática, síndrome mielodisplásica com neutropenia e neutropenia periódica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico fase II do tipo cruzado (Phase II Clinical Study Report of Filgrastim produced by Amoytop, 1999), 62 pacientes foram tratados com Myograf® (filgrastim) e avaliados quanto à eficácia. Observou-se no grupo tratado que a contagem de leucócitos e neutrófilos aumentou rapidamente 24 horas após a administração, começou a diminuir até o 4º dia para então começar a se recuperar. O segundo pico da contagem de leucócitos e neutrófilos foi observado no 10º dia. No grupo não tratado, a contagem de leucócitos e

neutrófilos reduziu ao menor valor após a quimioterapia e então começou a se recuperar gradualmente. A diferença entre as contagens de leucócitos e neutrófilos entre os grupos foi significativa, sendo maior contagem observada no grupo tratado. Além disso, Myograf® (filgrastim) diminuiu o tempo de redução na contagem de leucócitos e neutrófilos e reduziu a frequência de uso de antibióticos no 21º dia. A taxa de ocorrência de contagem de leucócitos menor que $4 \times 10^9/L$ do grupo tratado foi menor que do grupo não tratado.

No estudo clínico fase III (Phase III Clinical Study of Filgrastim produced by Amoytop, 2000) foram avaliados no total 151 pacientes, divididos em estudos de acordo com a indicação. Dentre os pacientes, 115 foram administrados com Myograf® (filgrastim) para agranulocitose após quimioterapia, sendo observada uma taxa de eficácia de 90,43% (104/115). No estudo para recuperação da função hematopoiética após transplante de medula óssea homólogo, os 20 pacientes tiveram sucesso com o uso de Myograf® (filgrastim). O tempo médio para que o número de neutrófilos fosse maior ou igual a $0,5 \times 10^9/L$ foi de $16,7 \pm 3,8$ dias no grupo tratado ($n = 20$) e no grupo não tratado ($n = 20$) de $22,5 \pm 3,8$ dias; para que a contagem de neutrófilos fosse maior ou igual a $1 \times 10^9/L$ foi necessário um tempo médio de $19,1 \pm 6,2$ dias no grupo tratado e de $26,4 \pm 6,7$ dias no grupo controle. Nos 16 pacientes tratados após transplante de células tronco hematopoiéticas foi observada recuperação na função hematopoiética após o transplante.

No estudo clínico fase IV (Phase IV Clinical Study of Filgrastim produced by Amoytop, 2004), 280 pacientes com câncer submetidos à quimioterapia ou radioterapia foram avaliados quanto à eficácia de Myograf® (filgrastim), através da contagem de leucócitos antes e após administração. O tempo mediano de administração foi de 4 dias sendo observada uma contagem mediana de leucócitos antes do tratamento de $2,1 \times 10^9/L$ ($0,2-3,9 \times 10^9/L$) e após o tratamento de $5,6 \times 10^9/L$ ($0,2-41,5 \times 10^9/L$).

Desta forma, pode-se concluir que Myograf® (filgrastim) pode reduzir a duração da mielossupressão induzida por quimioterapia, acelerar a recuperação da contagem de leucócitos e neutrófilos, aumentar o controle da infecção e aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia: Myograf® apresenta como princípio ativo filgrastim, um fator estimulador de colônias de granulócitos humanos (G-CSF), produzido por tecnologia de DNA recombinante, que regula a produção e liberação dos neutrófilos funcionais da medula óssea. Age seletivamente em células progenitoras hematopoiéticas de granulócitos, promovendo a sua proliferação e diferenciação. Aumenta a função e a contagem de granulócitos no sangue periférico.

O filgrastim encurta o período de neutropenia grave e reduz a morbidade secundária a infecções bacterianas e fúngicas. Quando utilizado como parte de um esquema de quimioterapia intensiva, o filgrastim pode diminuir a frequência de hospitalização para neutropenia febril e das interrupções no protocolo quimioterápico.

Toxicologia:

- Toxicidade aguda: Myograf® (filgrastim) foi injetado intravenosamente (IV) e subcutaneamente (SC) em camundongos, com a máxima concentração possível para avaliação da sua toxicidade, mas a DL₅₀ (dose letal em 50% das cobaias) não foi alcançada. A dose máxima que os camundongos toleraram foi maior que 3000 mcg/kg, o que corresponde aproximadamente a 300-600 vezes a dose clínica humana de 5 a 10 mcg/kg. Os camundongos foram observados por 14 dias e não ocorreram mortes nem anormalidades no comportamento e todos os animais cresceram bem.
- Toxicidade crônica em ratos: ratos Wistar receberam aplicação subcutânea uma vez ao dia, durante cinco semanas consecutivas, de 300 mcg/kg/dia de filgrastim (grupo de dose elevada) e 150 mcg/kg/dia de filgrastim (grupo de dose baixa). Os resultados indicaram que filgrastim não produziu efeitos significativos nas atividades, alimentação, peso, urina, fezes e peso das principais vísceras (exceto aumento do peso do baço) dos ratos. Os resultados dos testes hematológicos e das análises bioquímicas do sangue foram normais, exceto o aumento na contagem de leucócitos do grupo tratado. Não foram observadas alterações significativas nas principais vísceras com a inspeção visual ou exame histopatológico. Não foram observadas reações de toxicidade tardia durante a observação.

- Toxicidade no sistema reprodutivo: os ratos durante o período susceptível teratogênico foram utilizados para avaliação da teratogênese de filgrastim. As doses de 5000 mcg/kg, 2500 mcg/kg e 1250 mcg/kg de filgrastim foram administradas em grupos de animais e não foram observadas diferenças significativas na aparência, peso, comprimento do corpo, comprimento da cauda, vísceras e esqueleto dos embriões, quando comparado com o grupo controle salino ($p > 0,05$). Demonstrou-se que filgrastim é inócuo nos embriões de ratos com as doses utilizadas.

Farmacocinética: o filgrastim foi principalmente distribuído nos rins, medula óssea e plasma. Após serem catabolizados na via metabólica dos aminoácidos, os metabólitos são finalmente excretados na urina. A meia vida de eliminação, na administração subcutânea, foi de aproximadamente 3,5 horas. As taxas de depuração plasmática de filgrastim foram de aproximadamente 0,5 a 0,7 mL/min/kg.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Myograf® (filgrastim) é contra-indicado a pacientes com história de hipersensibilidade conhecida ao filgrastim, a outros componentes da fórmula e a proteínas derivadas de *Escherichia coli*. Também é contra-indicado a pacientes com grave distúrbio funcional renal, hepático, pulmonar ou cardiovascular, a pacientes com leucemia mielóide com decréscimo não aparente de granulócitos imaturos na medula óssea e a pacientes com leucemia mielóide com granulócitos imaturos encontrados no sangue periférico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Myograf® (filgrastim) deve ser usado sob a supervisão de um médico.

Myograf® (filgrastim) deve ser administrado após 24 a 48 horas após o término da quimioterapia. Não deve ser administrado antes ou concomitantemente com a quimioterapia.

O hemograma completo deve ser realizado duas vezes por semana durante a terapia com filgrastim, para o monitoramento da contagem de neutrófilos.

A segurança e eficácia da administração crônica de filgrastim não foram estabelecidas. Em estudos clínicos de administração crônica, não foram observadas reações alérgicas, exceto aumento no tamanho do baço relatado em literatura estrangeira.

Na literatura também foram relatadas algumas reações alérgicas, tais como exantema, urticária, edema da face, dispneia, taquicardia e hipotensão, ocorrendo 30 minutos após o uso da medicação (a taxa de ocorrência < 1/4000). Se essas reações ocorrerem, o uso de filgrastim deve ser descontinuado imediatamente e terapia apropriada iniciada. A maioria desses sintomas desaparecerá logo após o início do uso de anti-histamínicos, corticosteróides, agente broncoespasmolítico e/ou adrenalina.

Uso em pacientes idosos: a função fisiológica de pacientes idosos é comparativamente baixa. Cuidados devem ser tomados na administração, especialmente na escolha e intervalo das doses.

Uso pediátrico: cuidados devem ser tomados para o uso pediátrico de filgrastim. Não é recomendado o uso em recém-nascidos e lactentes, visto que a segurança não foi estabelecida.

O filgrastim tem sido utilizado no tratamento de pacientes pediátricos de 4 meses a 17 anos, uma vez ao dia. Não foram observados efeitos de toxicidade a longo prazo nessas crianças e seu crescimento, desenvolvimento, características sexuais e endócrinas não foram alteradas.

Gravidez: a segurança do uso de filgrastim em mulheres grávidas não foi estabelecida. Na ausência de dados clínicos na gravidez, o benefício terapêutico deve ser avaliado em relação aos riscos potenciais para o curso da gravidez.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Lactação: não é conhecido se filgrastim é excretado no leite humano. Devido aos riscos potenciais aos lactentes, a amamentação não é recomendada em mulheres que recebem Myograf® (filgrastim).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Considerando a sensibilidade das células mieloides de rápida divisão, o uso de filgrastim não é recomendado no período de 24 horas antes e até 24 a 48 horas após à quimioterapia citotóxica.

Interações medicamentosas entre filgrastim e outros fármacos não foram completamente avaliadas. Fármacos que podem potencializar a liberação de neutrófilos, como lítio, devem ser utilizados com cautela.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto sob refrigeração (2 a 8 °C). Não congelar. Proteger da luz. Evitar agitação.

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.

Myograf® (filgrastim) apresenta-se na forma de solução incolor a levemente amarelada, límpida e livre de material particulado visível.

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

Myograf® (filgrastim) deve ser administrado por via subcutânea ou infusão intravenosa durante 30 minutos.

Myograf® (filgrastim) não pode ser diluído em soluções de cloreto de sódio, pois pode ocorrer precipitação. Se necessário, pode ser diluído em solução de glicose 5%.

O filgrastim pode ser adsorvido em vidro ou materiais plásticos e, portanto, não deve ser diluído abaixo da concentração mínima recomendada de 2 mcg/mL.

Quando o produto for diluído a uma concentração inferior a 15 mcg/mL de filgrastim, deve-se adicionar albumina sérica humana a uma concentração final de 2 mg/mL, para proteger da adsorção.

Usar somente uma dose por frasco; não reutilizar o frasco. Descartar porções não usadas do produto.

Os medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas, antes da administração.

Posologia

O esquema de dose de Myograf® (filgrastim) depende da queda do nível de neutrófilos e da intensidade de quimioterapia.

Myograf® (filgrastim) não deve ser administrado antes de 24 a 48 horas após a quimioterapia citotóxica.

Para pacientes com neutropenia grave e em esquemas de quimioterapia intensiva, é adequado administrar 2,5 mcg/kg/dia de Myograf® (filgrastim) continuamente por pelo menos 7 dias até que os neutrófilos voltem aos níveis normais de $5,0 \times 10^9/L$.

Para pacientes com esquemas de quimioterapia leve e supressão da medula óssea não severa, é recomendado administrar uma dose baixa de Myograf® (filgrastim) de 1,25 mcg/kg/dia, para profilaxia da neutropenia, até que a contagem dos neutrófilos retorne aos níveis seguros e permaneçam estáveis.

Para pacientes com queda aparente na contagem de neutrófilos após a quimioterapia ($< 1,0 \times 10^9/L$), é recomendado administrar 5 mcg/kg/dia de Myograf® (filgrastim) até que os neutrófilos voltem aos níveis normais de $5,0 \times 10^9/L$. O uso de Myograf® (filgrastim) pode ser descontinuado quando a contagem de neutrófilos estiver estável.

- Tumor: Myograf® (filgrastim) é indicado para neutropenia induzida por quimioterapia. A dose inicial recomendada para pacientes adultos com queda na contagem de neutrófilos para $1,0 \times 10^9/L$ (leucócitos $2,0 \times 10^9/L$) é 2 a 5 mcg/kg/dia, por administração intravenosa ou subcutânea, uma vez ao dia após o início da quimioterapia. A dose inicial recomendada para pacientes pediátricos com queda na contagem de neutrófilos para $0,5 \times 10^9/L$ (leucócitos $1,0 \times 10^9/L$) é 2 a 5 mcg/kg/dia, por administração intravenosa ou subcutânea, uma vez ao dia após o início da quimioterapia. O uso de filgrastim deve ser descontinuado quando a contagem de neutrófilos retornar a $5,0 \times 10^9/L$ e leucócitos a $10,0 \times 10^9/L$.

- Neutropenia causada por quimioterapia em leucemia aguda: para pacientes com leucemia aguda após quimioterapia, cujos níveis de leucócitos são menores que $1,0 \times 10^9/L$, mieloblasto da medula óssea é aparentemente decrescente, ou mieloblasto não é encontrado no sangue periférico, a dose recomendada de Myograf® (filgrastim) para pacientes adultos é de 2 a 5 mcg/kg/dia, por administração intravenosa ou subcutânea, uma vez ao dia; e para pacientes pediátricos é de 2 mcg/kg/dia, por administração intravenosa ou subcutânea, uma vez ao dia. O uso de Myograf® (filgrastim) deve ser descontinuado quando a contagem de neutrófilos retornar a $5,0 \times 10^9/L$ e leucócitos a $10,0 \times 10^9/L$.

- Síndrome mielodisplásica com neutropenia: a dose recomendada de Myograf® (filgrastim) para pacientes adultos com contagem de neutrófilos inferior a $1,0 \times 10^9/L$ é de 2 a 5 mcg/kg/dia, por administração intravenosa ou subcutânea, uma vez ao dia. O uso de Myograf® (filgrastim) deve ser descontinuado quando a contagem de neutrófilos retornar a $5,0 \times 10^9/L$.

- Neutropenia causada por anemia aplásica: a dose recomendada de Myograf® (filgrastim) para pacientes adultos com contagem de neutrófilos inferior a $1,0 \times 10^9/L$ é de 2 a 5 mcg/kg/dia, por administração intravenosa ou subcutânea, uma vez ao dia. Descontinuar ou diminuir a dose conforme a contagem de neutrófilos retornar a $5,0 \times 10^9/L$.

- Neutropenia periódica, neutropenia associada com doença autoimune e neutropenia crônica: a dose recomendada de Myograf® (filgrastim) para pacientes adultos e pediátricos com contagem de neutrófilos inferior a $1,0 \times 10^9/L$ é de 1 mcg/kg/dia, por administração intravenosa ou subcutânea, uma vez ao dia. Descontinuar ou diminuir a dose conforme a contagem de neutrófilos retornar a $5,0 \times 10^9/L$.

- Aumento de neutrófilos em pacientes recebendo transplante de medula óssea: a dose recomendada de Myograf® (filgrastim) para pacientes adultos é de 2 a 5 mcg/kg/dia, por administração intravenosa ou subcutânea, uma vez ao dia, do 2º ao 5º dia do transplante de medula óssea; e para pacientes pediátricos é 2 mcg/kg/dia, por administração intravenosa ou subcutânea, uma vez ao dia, do 2º ao 5º dia do transplante de medula óssea. O uso de filgrastim deve ser descontinuado quando a contagem de neutrófilos retornar a $5,0 \times 10^9/L$ e leucócitos a $10,0 \times 10^9/L$.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): dor óssea, febre, fadiga e astenia.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): anorexia, rash cutâneo, náusea, vômitos, febre neutrofílica, dor de cabeça, dor no peito, dores, diarréia e dor de garganta.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): inflamação da membrana mucosa, dispneia, constipação e elevação das enzimas aspartato e alanina aminotransferase.

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

10. SUPERDOSE

A administração de filgrastim acima da dose segura pode causar hematúria, presença de proteína na urina e aumento significativo da atividade de fosfatase alcalina no soro sanguíneo. Porém, após 5 semanas de recuperação, todos os índices voltam ao normal.

Quando administrado muito acima da dose segura, pode causar diminuição do apetite, redução do peso corpóreo, fraqueza, como também hematúria, presença de proteína na urina e lesão aparente no fígado; esses sintomas são eliminados ou aliviados rapidamente com a suspensão do medicamento.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS 1.0646.0170

Farm. Resp.: Francisco Antonio Pinheiro Vilar - CRF-SP Nº 8.299

Fabricado por:

Xiamen Amoytop Biotech Co., Ltd.

Wengjiao Road, 330

Haicang, Xinyang Industrial Zone

Xiamen, Fujian, China

Importado e Embalado por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 61.282.661/0001-41

Indústria Brasileira

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/06/2013.

SAC Bergamo 0800-113653

www.laboratoriobergamo.com.br

