

TEVAGRASTIM®

(filgrastim)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
300 mcg / 0,5 mL



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

TEVAGRASTIM®
filgrastim
300 mcg / 0,5 mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 300 mcg / 0,5 mL em seringa preenchida.

TEVAGRASTIM® (filgrastim) é apresentado em embalagem contendo 1 ou 5 seringas preenchidas de 0,5 mL com dispositivo de segurança.

USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 0,5 mL de TEVAGRASTIM® (filgrastim) contém:

filgrastim..... 300,0 mcg

Excipientes: ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol, polissorbato 80, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TEVAGRASTIM® (filgrastim) é indicado para:

- Redução da duração da neutropenia e incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com quimioterapia citotóxica para doenças malignas (com exceção da leucemia mieloide crônica e de síndromes mielodisplásicas).
- Redução da duração da neutropenia em pacientes sob terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea que possam estar sob um risco aumentado de desenvolvimento de neutropenia grave prolongada.
- Mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSP).
- Aumento das contagens de neutrófilos e redução da incidência e duração de eventos relacionados com infecções, em períodos longos de administração de TEVAGRASTIM® em pacientes com neutropenia congênita grave, cíclica, ou idiopática, com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ e histórico de infecções graves ou recorrentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança clínica do TEVAGRASTIM® (filgrastim) foram avaliadas em três estudos clínicos fase III.

Câncer de mama

Estudo clínico fase III, multinacional, multicêntrico, randomizado e controlado de comparação entre TEVAGRASTIM® vs. comparador vs. placebo, conduzido em 348 pacientes com câncer de mama tratados com quimioterapia citotóxica. Durante o estudo, os voluntários estavam sob tratamento quimioterápico de no máximo 4 ciclos de docetaxel 75 mg/m² IV e doxorrubicina 60 mg/m² IV no 1º dia.

Os resultados de eficácia basearam-se nas seguintes determinações:

Duração de neutropenia severa (DSN): a duração de neutropenia severa no ciclo 1 foi de 1,1 dias (faixa de 0 a 5) para pacientes tratados com o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador e 3,8 dias (faixa de 0 a 9) em pacientes que utilizaram o placebo. Os resultados foram similares no total de pacientes tratados, confirmando a comparabilidade de TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador.

Incidência de neutropenia febril (FN): no ciclo 1, a incidência de neutropenia febril observada ou definida em protocolo foi consideravelmente menor nos grupos tratados com TEVAGRASTIM® e com o medicamento comparador, comparado aos grupos que receberam o placebo (12,1% vs. 12,5% vs. 36,1%). Não houve diferenças significativas entre o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador na incidência de neutropenia febril no ciclo 1 ou nos demais ciclos.

Contagem absoluta de neutrófilos (ANC): no ciclo 1, grupos que receberam TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador apresentaram um aumento significativo de ANC após o 2º dia de tratamento, atingindo contagem máxima no 3º dia de tratamento. Em seguida, os grupos demonstraram diminuição de ANC a $0,7 \times 10^9/L$ no 7º dia e alcançaram novamente uma contagem máxima no 11º dia. No grupo que recebeu placebo, não houve aumento inicial de ANC, sendo observada diminuição constante a partir do 2º dia, atingindo um nível consideravelmente baixo ($0,2 \times 10^9/L$) no 11º dia.

No ciclo 1, o tempo médio de recuperação na contagem absoluta de neutrófilos foi similar nos grupos de que receberam o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador (8 dias) e consideravelmente maior no grupo que recebeu placebo (15 dias).

Nos ciclos 2 a 4, o ANC foi similar para todos os grupos ($\sim 1,0 \times 10^9/L$) e o tempo médio de recuperação na contagem absoluta de neutrófilos foi de 8 dias para todos os grupos.

Neste estudo clínico fase III, conduzido com pacientes de alto-risco ou com câncer de mama avançado, TEVAGRASTIM® demonstrou ser superior ao placebo, e com eficácia comparável à do medicamento comparador na redução da duração de neutropenia severa induzida pela quimioterapia, no aumento da contagem absoluta de neutrófilos e na redução do tempo de recuperação da contagem absoluta de neutrófilos. O TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador também demonstraram eficácia equivalente na redução da incidência de neutropenia febril quando comparados ao placebo.

Os resultados de eficácia deste estudo são sumarizados na tabela a seguir:



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

	TEVAGRASTIM® (filgrastim) (n=140)	Comparador (n=136)	Placebo / TEVAGRASTIM® (filgrastim)* (n=72)
DSN (dias)			
Ciclo 1	1,1	1,1	3,8
Δ DSN (95% CI)†		0,028 (-0,261, 0,316)	
Ciclo 4	0,7	0,7	0,6
ANC nadir, 10 ⁹ /L			
Ciclo 1	0,7	0,7	0,2
Δ ANC _{min} , 95% CI†		-0,001 (-0,190, 0,189)	
Ciclo 4	1,0	1,0	1,1
Tempo de recuperação ANC (dias)			
Ciclo 1	8,0	7,8	14,0
Δ t _{rec} , 95% CI†		0,207 (-0,425, 0,838)	
Ciclo 4	7,6	7,1	7,2
Incidência de neutropenia febril** (%)			
Ciclo 1	12,1	12,5	36,1
Todos os ciclos	20,7	22,1	41,7

*Pacientes deste grupo receberam placebo no ciclo 1 e TEVAGRASTIM® nos ciclos de 2 a 4;

† estimativa de análise de covariância (ANCOVA) e o intervalo de confiança de 95% para a diferença entre o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador no ciclo 1;

**observado ou definido em protocolo;

DSN: duração de neutropenia severa;

ANC: contagem absoluta de neutrófilos;

t_{rec}: tempo para recuperação da contagem absoluta de neutrófilos;

FN: incidência de neutropenia febril.

Câncer de pulmão

Estudo clínico fase III, multinacional, multicêntrico e randomizado, de comparação entre TEVAGRASTIM® e medicamento comparador, conduzido em 240 pacientes com câncer de pulmão tratados com quimioterapia citotóxica. Durante o estudo, os voluntários estavam sob tratamento quimioterápico de no máximo 6 ciclos com derivados de platina. O regime de terapia mais comum utilizado foi cisplatina + etoposídeo ou gencitabina em 49% e 15% dos pacientes, respectivamente. Outros regimes incluíram cisplatina + vinorelbina e combinações de carboplatina + vinorelbina, etoposídeo, gencitabina ou paclitaxel.

Os resultados de eficácia basearam-se nas seguintes determinações:

Duração de neutropenia severa (DSN): a duração de neutropenia severa no ciclo 1 foi de 0,5 dias para pacientes tratados com o TEVAGRASTIM® e 0,3 dias para os pacientes tratados com o medicamento comparador. A estimativa de análise de covariância (ANCOVA) entre o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador foi de 0,157 dias. O intervalo de confiança de 95% (-0,114 a 0,428 dias) foi incluído na faixa pré-definida de equivalência (-1 a 1 dia), indicando que a duração de neutropenia severa (DSN) não foi diferente para o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador.

Contagem absoluta de neutrófilos (ANC): o perfil de contagem absoluta de neutrófilos foi similar em todos os ciclos para o medicamento comparador e o TEVAGRASTIM®. Houve um aumento inicial de ANC significativo atingindo contagem máxima no 5º dia e subsequente diminuição nos 11º e 12º dias. ANC atingiu uma segunda contagem máxima no 14º dia e retornou próxima a contagem basal, gradualmente, até o 21º dia. A contagem absoluta de neutrófilos foi comparável entre os grupos que receberam o medicamento comparador e TEVAGRASTIM® no ciclo 1 (2,1 vs. 2,9 x 10⁹/L) e após migrarem do medicamento comparador para TEVAGRASTIM® no ciclo 4 (2,3 vs. 3,2 x 10⁹/L). No tempo médio de recuperação na contagem absoluta de neutrófilos houve diferenças mínimas entre os grupos no ciclo 1 (6,3 vs. 4,5 dias) que persistiu até o ciclo 4 quando TEVAGRASTIM® foi administrado em ambos os grupos (6,4 vs. 4,5 dias).

Incidência de neutropenia febril (FN): no ciclo 1, a incidência observada ou definida em protocolo foi de 15,0% no grupo que recebeu o TEVAGRASTIM® e 8,8% no grupo que recebeu o medicamento comparador. Estatisticamente, esta diferença não é significativa ($p=0,23$). No ciclo 4, após os pacientes migrarem do medicamento comparador para TEVAGRASTIM®, a incidência de neutropenia febril foi de 4,3% e 3,3%, respectivamente ($p=0,90$). Nos outros ciclos, a incidência de neutropenia febril foi de 33,1% e 23,8% nos pacientes sob tratamento com o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador, respectivamente.

Neste estudo clínico fase III, conduzido com pacientes com câncer de pulmão sob tratamento quimioterápico citotóxico, a profilaxia primária com TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador demonstraram eficácia e segurança equivalentes. O perfil de contagem absoluta de neutrófilos, incluindo a duração de neutropenia severa foi similar entre ambos os medicamentos. Diferenças estatisticamente não significativas entre o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador na incidência de neutropenia febril podem ser atribuídas às diferentes características dos pacientes.

Os resultados de eficácia deste estudo são sumarizados na tabela a seguir:



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

	TEVAGRASTIM® (filgrastim) (n=160)	Comparador * (n=80)
DSN (dias)		
Ciclo 1	0,5	0,3
Δ DSN, dias (95% CI)*	0,157 (-0,114, 0,428)	
Ciclo 4	0,4	0,3**
ANC nadir, 10 ⁹ /L		
Ciclo 1	2,1	2,9
Ciclo 4	2,3	3,2**
Tempo de recuperação ANC (dias)		
Ciclo 1	6,3	4,5
Ciclo 4	6,4	4,5**
Incidência de neutropenia febril† (%)		
Ciclo 1	15,0	8,8
Ciclo 4	4,3	3,3**
Todos os ciclos	33,1	23,8

*Pacientes deste grupo receberam o medicamento comparador no ciclo 1 e o TEVAGRASTIM® nos ciclos seguintes;

† estimativa de análise de covariância (ANCOVA) e o intervalo de confiança de 95% para a diferença entre o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador no ciclo 1;

**após migrar do medicamento comparador para o TEVAGRASTIM®;

‡ observado ou definido em protocolo;

DSN: duração de neutropenia severa;

ANC: contagem absoluta de neutrófilos;

FN: incidência de neutropenia febril.

Linfomas Não-Hodgkin

Estudo clínico fase III, multinacional, multicêntrico e randomizado, de comparação entre TEVAGRASTIM® e medicamento comparador, conduzido em pacientes com linfoma não-Hodgkin. Durante o estudo, os pacientes estavam sob tratamento quimioterápico, de no máximo 6 ciclos, com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP). Tratamento adicional com rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20) foi utilizado a critério de médico.

Os resultados de eficácia basearam-se nas seguintes determinações:

Duração de neutropenia severa (DSN): a duração de neutropenia severa no ciclo 1 foi de 0,5 dias para pacientes tratados com o TEVAGRASTIM® e 0,9 dias para os pacientes tratados com o medicamento comparador. A estimativa de análise de covariância (ANCOVA) entre o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador foi de -0,378 dias. O intervalo de confiança de 95% (-0,837 a 0,081 dias) foi incluído na faixa pré-definida de equivalência (-1 a 1 dia), indicando que a duração de neutropenia severa (DSN) foi similar para o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador ($p=0.11$). A duração de neutropenia severa (DSN) no ciclo 4, após os pacientes migrarem do TEVAGRASTIM® para o medicamento comparador foi de, respectivamente, 0,2 e 0,7 dias para o grupo que recebeu TEVAGRASTIM® e o grupo que recebeu o medicamento comparador.

Contagem absoluta de neutrófilos (ANC): o perfil de contagem absoluta de neutrófilos foi similar em todos os ciclos para o medicamento comparador e o TEVAGRASTIM®. No ciclo 1, houve um aumento inicial de ANC significativo atingindo contagem máxima no 4º dia e subsequente diminuição no 9º dia. O ANC atingiu uma segunda contagem máxima no 11º dia e retornou próxima a contagem basal, gradualmente, até o 21º dia. A contagem absoluta de neutrófilos foi comparável entre os grupos que receberam o medicamento comparador e o TEVAGRASTIM® no ciclo 1 (1,7 vs. 1,1 x 10⁹/L) e após migrarem do TEVAGRASTIM® para o medicamento comparador no ciclo 4 (2,1 vs. 1,8 x 10⁹/L). O tempo médio de recuperação na contagem absoluta de neutrófilos nos pacientes que receberam o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador foi respectivamente de 6,0 e 6,7 dias no ciclo 1, e 4,9 e 6,1 dias no ciclo 4.

Incidência de neutropenia febril (FN): no ciclo 1, a incidência observada ou definida em protocolo foi de 11,1% no grupo que recebeu o TEVAGRASTIM® e 20,7% no grupo que recebeu o medicamento comparador ($p=0.12$). As taxas de incidência no ciclo 4 foram respectivamente 31,7% e 41,4% ($p=0.21$).

Este estudo clínico fase III foi conduzido em pacientes com linfoma não-Hodgkin tratados com o regime quimioterápico CHOP, com ou sem rituximabe. Os resultados do estudo confirmaram que a profilaxia primária com o TEVAGRASTIM® é tão eficaz quanto com o medicamento comparador na redução da duração da neutropenia severa e na incidência de neutropenia febril. O perfil de contagem absoluta de neutrófilos foi similar entre ambos os medicamentos no ciclo 1.

Os resultados de eficácia resumidos estão demonstrados a seguir:



TEVA FARMACÉUTICA LTDA. - BRASIL.

	TEVAGRASTIM® (filgrastim) (n=63)	Comparador* (n=29)	Valor (p)
DSN, dias			
Ciclo 1	0,5	0,9	0,11
Δ DSN, dias (95% CI)†	-0,378 (-0,837, 0,081)		
Ciclo 4	0,2	0,7**	n.a.
ANC nadir, 10 ⁹ /L			
Ciclo 1	1,7	1,1	0,15
Ciclo 4	2,1	1,8**	n.a.
Tempo de recuperação ANC (dias)			
Ciclo 1	6,0	6,7	0,49
Ciclo 4	4,9	6,1**	n.a.
Incidência de neutropenia febril‡ (%)			
Ciclo 1	11,1	20,7	0,12
Todos os ciclos	31,7	41,4	0,21

*Pacientes deste grupo receberam o medicamento comparador no ciclo 1 e o TEVAGRASTIM® nos ciclos seguintes;

† estimativa de análise de covariância (ANCOVA) e o intervalo de confiança de 95% para a diferença entre o TEVAGRASTIM® e o medicamento comparador no ciclo 1;

**após migrar do medicamento comparador para o TEVAGRASTIM®;

‡ observado ou definido em protocolo;

DSN: duração de neutropenia severa;

ANC: contagem absoluta de neutrófilos;

FN: incidência de neutropenia febril;

n.a.: não avaliado.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Imunoestimuladores, Fatores Estimuladores de Colônias.

Código ATC: L03AA02.

Propriedades farmacodinâmicas

Filgrastim, a substância ativa de TEVAGRASTIM®, é uma glicoproteína que regula a produção e a liberação de neutrófilos funcionais da medula óssea. O filgrastim provoca, em um período de 24 horas, um aumento significativo da contagem de neutrófilos no sangue periférico, com pequenos aumentos de monócitos. Em alguns pacientes com neutropenia crônica grave, o filgrastim pode também induzir um pequeno aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes em relação aos valores basais; alguns destes pacientes podem apresentar eosinofilia ou basofilia antes do tratamento. Elevações nas contagens de neutrófilos são dose-dependentes nas doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao filgrastim apresentam função normal ou aumentada, conforme demonstrado em testes de funções fagocítica e quimiotática. Após o término do tratamento com filgrastim, a contagem de neutrófilos circulantes diminui em 50% dentro de 1 a 2 dias, e para níveis normais dentro de 1 a 7 dias.

O uso de filgrastim em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica leva a reduções significativas na incidência, gravidade e duração da neutropenia e da neutropenia febril. O tratamento com filgrastim reduz significativamente a duração da neutropenia febril, a utilização de antibióticos e o tempo de hospitalização após quimioterapia de indução para leucemia mieloide aguda ou terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea. A incidência de relatos de febre e infecções não foi reduzida em nenhum destes quadros clínicos. A duração da febre não diminuiu nos pacientes que receberam terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

A utilização de filgrastim, isoladamente ou após quimioterapia, mobiliza as células progenitoras hematopoieticas para o sangue periférico. Estas células progenitoras do sangue periférico (CPSP) autólogas podem ser coletadas e infundidas após terapia citotóxica de dose elevada, em substituição ou em adição ao transplante de medula óssea. A infusão de CPSP acelera a recuperação hematopoietica, reduzindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas.

Os receptores de CPSP alógénicas mobilizadas com filgrastim tiveram uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa do tempo de recuperação de plaquetas quando comparado com o transplante alógénico de medula óssea.

Um estudo Europeu retrospectivo que avaliou o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) após transplante alógénico de medula óssea em pacientes com leucemia aguda sugeriu risco aumentado de doença do enxerto contra hospedeiro (*graft-versus-host disease* - GVHD), mortalidade relacionada ao tratamento (TRM) e mortalidade quando o G-CSF foi administrado. Outro estudo retrospectivo internacional, conduzido em pacientes com leucemias mieloídes aguda e crônica, não foi observado risco de GVHD, TRM e mortalidade. Uma metanálise de estudos de transplantes alógénicos, incluindo resultados de nove estudos randomizados prospectivos, 8 estudos retrospectivos e 1 estudo de caso-controle, não detectou efeito sobre o risco de GVHD aguda, GVHD crônica ou mortalidade relacionada ao tratamento.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Risco relativo (95% CI) de GVHD e TRM após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea					
<i>Publicação</i>	<i>Período do Estudo</i>	<i>N</i>	<i>GVHD aguda (grau II-IV)</i>	<i>GVHD crônica</i>	<i>TRM</i>
Metanálise (2003)	1986 - 2001 ¹	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 ²	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 ²	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

GVHD: doença do enxerto contra hospedeiro (*graft-versus-host disease*);

TRM: mortalidade relacionada ao tratamento;

G-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos;

¹ A análise incluiu estudos envolvendo transplante de medula óssea durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF (fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos);

² A análise incluiu pacientes recebendo transplante de medula óssea durante este período.

Previamente ao transplante de CPSP alogênicas, a utilização de filgrastim para a mobilização de CPSP em doadores saudáveis permite um cultivo de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal do receptor na maioria dos doadores, após duas leucaféreses. Para estes doadores saudáveis é dada uma dose de 10 mcg/kg/dia, administrada por via subcutânea durante 4 a 5 dias consecutivos.

O uso de filgrastim em pacientes com neutropenia crônica grave (neutropenia congênita grave, neutropenia cíclica e neutropenia idiopática), induz um aumento sustentado das contagens absolutas de neutrófilos no sangue periférico e uma redução das infecções e eventos relacionados.

O filgrastim, assim como com outros fatores de crescimento hematopoiéticos, demonstrou *in vitro* propriedades estimuladoras sobre as células endoteliais humanas.

Propriedades Farmacocinéticas

A depuração de filgrastim, tanto após administração subcutânea como intravenosa, demonstrou seguir uma farmacocinética de primeira ordem. A meia-vida de eliminação sérica do filgrastim é de aproximadamente 3,5 horas, com uma taxa de depuração de aproximadamente 0,6 mL/min/kg. A infusão contínua com filgrastim durante um período de até 28 dias, em pacientes em recuperação de transplante autólogo de medula óssea, não apresentou evidência de acumulação do fármaco e de meias-vidas comparáveis. Há uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de filgrastim, se administrado por via intravenosa ou por via subcutânea. Após administração subcutânea das doses recomendadas, as concentrações séricas mantiveram-se acima dos 10 ng/mL, durante 8 a 16 horas. O volume de distribuição no sangue é aproximadamente de 150 mL/kg.

Em pacientes com câncer, o perfil farmacocinético do TEVAGRASTIM® (filgrastim) e do medicamento comparador foi comparável após administração única e após administrações múltiplas por via subcutânea.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade e tolerância local.

Os dados pré-clínicos de estudos convencionais de toxicidade de doses múltiplas demonstraram os efeitos farmacológicos esperados, incluindo aumento da contagem leucocitária, hiperplasia mieloide da medula óssea, hematopoiese extramedular e dilatação esplênica.

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade de ratos do sexo masculino e feminino, assim como sobre a gestação em ratos. Não existe evidência a partir dos estudos conduzidos em ratos e coelhos de que o filgrastim seja teratogênico. Foi observada incidência aumentada de perda embrionária em coelhos, porém não foi observada má formação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TEVAGRASTIM® (filgrastim) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao filgrastim ou a qualquer componente da formulação.

TEVAGRASTIM® não deve ser utilizado para o aumento da dose de quimioterapia citotóxica além dos regimes posológicos estabelecidos, assim como a pacientes com neutropenia congênita grave (síndrome de Kostmann) com anormalidades citogenéticas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A terapia com TEVAGRASTIM® (filgrastim) deve ser administrada em colaboração com um centro de oncologia, onde os profissionais tenham experiência no tratamento com filgrastim e em hematologia, e que possua instalações diagnósticas necessárias. Os procedimentos de mobilização e de aférese devem ser realizados em colaboração com um centro de oncologia/hematologia com profissionais com experiência adequada neste campo, e no qual o monitoramento das células progenitoras hematopoiéticas possa ser realizado adequadamente.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Advertências especiais

O filgrastim não deve ser utilizado para aumento da dose de quimioterapia citotóxica além dos regimes posológicos estabelecidos. O filgrastim não deve ser administrado a pacientes com neutropenia congênita grave (Síndrome de Kostmann) com anormalidades citogenéticas.

Precauções especiais em pacientes com leucemia mieloide aguda

Crescimento celular maligno

O filgrastim pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro*, podendo ser observados efeitos similares em algumas células não mieloides *in vitro*.

A segurança e eficácia da administração de filgrastim em pacientes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crônica não foram estabelecidas. Por este motivo, o filgrastim não é indicado para utilização para estas condições. Deve-se ter cuidado especial para distinguir o diagnóstico de transformação blástica de leucemia mieloide crônica da observada na leucemia mieloide aguda.

Tendo em vista os dados limitados sobre a segurança e eficácia em pacientes com leucemia mieloide aguda secundária, filgrastim deve ser administrado com precaução.

A segurança e eficácia de filgrastim em pacientes com leucemia mieloide aguda *de novo* com idade inferior a 55 anos, com citogenética de bom prognóstico [t(8;21), t(15;17), e inv(16)] não foram estabelecidas.

Outras precauções especiais

O monitoramento da densidade óssea pode ser indicado em pacientes com doença óssea osteoporótica submetidos a tratamento contínuo com filgrastim durante mais de 6 meses.

Foram relatadas reações adversas pulmonares raras, particularmente pneumonia intersticial, após administração de filgrastim. Pacientes com um histórico recente de infiltrações pulmonares ou pneumonia podem apresentar um risco aumentado. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia, associados a sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar podem ser sintomas preliminares indicativos de Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto (SDRA). Nestes casos, a administração de filgrastim deve ser descontinuada e deve ser iniciado tratamento apropriado.

Síndrome de extravasamento capilar foi relatada após administração de filgrastim, e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Pacientes que apresentarem sintomas de síndrome do extravasamento capilar devem ser cuidadosamente observados e devem receber tratamento sintomático padrão, o que pode incluir a necessidade de cuidado intensivo (vide Seção 9. Reações Adversas).

Precauções especiais em pacientes com câncer

Leucocitose

Foram observadas contagens de leucócitos iguais ou superiores a $100 \times 10^9/L$ em menos de 5% dos pacientes que receberam filgrastim em doses superiores a 0,3 MIU (3 mcg/kg/dia). Não foram relatados efeitos indesejáveis diretamente atribuídos a este grau de leucocitose. No entanto, devido aos riscos potenciais associados com a leucocitose grave, deve ser realizada uma contagem de leucócitos em intervalos regulares durante a terapia com filgrastim. Se a contagem de leucócitos exceder $50 \times 10^9/L$ após o nadir esperado, a administração de filgrastim deve ser descontinuada imediatamente. No entanto, durante o período de administração de filgrastim para mobilização de CPSP, filgrastim deve ser descontinuado ou a sua dose reduzida caso a contagem de leucócitos exceda $70 \times 10^9/L$.

Risco associado com o aumento das doses de quimioterapia

Precauções especiais devem ser adotadas em pacientes submetidos a doses elevadas de quimioterapia, dado que não está demonstrada uma melhora da resposta tumoral e que a intensificação das doses de agentes quimioterápicos pode levar a um aumento da toxicidade, incluindo efeitos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos.

O tratamento isolado com filgrastim não previne a trombocitopenia nem a anemia devido à quimioterapia mielossupressora. Dada a possibilidade de receber doses mais elevadas de quimioterapia (por exemplo, doses máximas no esquema prescrito), o paciente pode ter um risco aumentado para trombocitopenia e anemia. É recomendado o monitoramento regular do número de plaquetas e do hematocrito. Deve ser adotada precaução especial na administração de agentes quimioterápicos isolados ou em associação, que sejam conhecidos por provocarem trombocitopenia severa.

A utilização de células CPSP mobilizadas por filgrastim demonstrou reduzir a intensidade e a duração da trombocitopenia após quimioterapia mielossupressora ou mieloablativa.

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos de filgrastim em pacientes com redução substancial dos progenitores mieloides. O filgrastim atua, primariamente, nos precursores de neutrófilos para exercer o seu efeito no aumento da contagem de neutrófilos. Desse modo, em pacientes com redução do número de precursores de neutrófilos, a resposta pode ser diminuída (tais como os tratados com quimioterapia ou radioterapia extensiva, ou aqueles com medula óssea infiltrada por tumor).

Foram relatados casos de doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD) e fatalidades em pacientes recebendo filgrastim após transplante alógênico de medula óssea.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

A atividade hematopoiética aumentada da medula óssea em resposta à terapia com filgrastim foi associada a achados positivos transitórios em exames de imagem da medula óssea. Este fato deve ser levado em consideração para interpretação de resultados de exames de imagem de medula óssea.

Precauções especiais em pacientes submetidos à mobilização de células progenitoras do sangue periférico

Mobilização

Não existem estudos comparativos randomizados e prospectivos entre os dois métodos recomendados de mobilização (filgrastim isolado ou em associação com quimioterapia mielossupressora) na mesma população de pacientes. O grau de variabilidade entre pacientes individuais e entre as análises laboratoriais de células CD34⁺ indica que a comparação direta entre os diferentes estudos é difícil. É ainda mais difícil recomendar um método ótimo. A escolha do método de mobilização deve ser considerada em relação aos objetivos gerais do tratamento para cada paciente individualmente.

Exposição anterior a fármacos citotóxicos

Pacientes que tenham sido submetidos previamente à terapia mielossupressora extensiva, podem não apresentar mobilização suficiente de CPSP para alcançar o nível mínimo recomendado ($2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg) ou aceleração da recuperação de plaquetas para o mesmo grau.

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades específicas aos progenitores das células hematopoiéticas e podem, adversamente, afetar a mobilização das células progenitoras. Fármacos tais como o melfalan, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante longos períodos anteriores às tentativas de mobilização de células progenitoras podem reduzir o rendimento de células progenitoras. No entanto, a administração de melfalan, carboplatina ou BCNU concomitantemente com o filgrastim demonstrou ser eficaz na mobilização de células progenitoras. Quando ocorre um transplante de células progenitoras do sangue periférico é aconselhável planejar o procedimento para mobilização das células-tronco no início do tratamento do paciente. Deve-se ter especial atenção ao número de células progenitoras mobilizadas em tais pacientes antes da administração de doses elevadas de quimioterapia. Se o resultado de células for inadequado, medido pelos critérios acima mencionados, devem ser consideradas como alternativas outras formas de tratamento que não exijam suporte de células progenitoras.

Avaliação dos resultados de células progenitoras

Na avaliação do número de células progenitoras coletadas em pacientes tratados com filgrastim, deve ser prestada especial atenção ao método de quantificação. Os resultados da análise de fluxo citométrico do número de células CD34⁺ podem variar em função da metodologia específica utilizada e, consequentemente, as recomendações de números baseadas em estudos efetuados em outros laboratórios devem ser interpretadas com precaução.

A análise estatística da relação entre o número de células CD34⁺ reinfundidas e a taxa da recuperação plaquetária, após quimioterapia de dose elevada, indica uma relação complexa, mas contínua.

A recomendação de um valor mínimo de $2,0 \times 10^6$ de células CD34⁺/kg é baseada em trabalhos publicados sobre reconstituição hematológica adequada. Os valores superiores a este valor mínimo parecem estar relacionados com uma recuperação mais rápida, e os valores inferiores a uma recuperação mais lenta.

Precauções especiais em doadores saudáveis submetidos à mobilização de células progenitoras do sangue periférico

A mobilização de CPSP não proporciona um benefício clínico direto aos doadores saudáveis e deve ser apenas considerada com o objetivo de um transplante alógênico de células-tronco.

A mobilização de CPSP deve ser apenas considerada em doadores que cumpram critérios de elegibilidade clínicos e laboratoriais para a doação de células-tronco. Deve ser dada especial atenção aos valores hematológicos e às doenças infecciosas.

A segurança e eficácia do filgrastim não foram avaliadas em doadores saudáveis com menos de 16 anos ou mais de 60 anos de idade.

Foi observada uma trombocitopenia transitória (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$), após a administração de filgrastim e leucaférese em 35% dos indivíduos estudados. Dentre estes, dois casos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ foram relatados e atribuídos ao procedimento de leucaférese.

Se for necessária mais de uma leucaférese, deve ser prestada atenção especial aos doadores com plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ antes da leucaférese; em geral as aféreses não devem ser efetuadas se os valores de plaquetas forem $< 75 \times 10^9/L$.

As leucaféreses não devem ser efetuadas em doadores que utilizem anticoagulantes ou que tenham problemas conhecidos de hemostase.

A administração de filgrastim deve ser descontinuada ou a dose deve ser reduzida se a contagem de leucócitos for $> 70 \times 10^9/L$.

Os doadores que recebem filgrastim para a mobilização de CPSP devem ser monitorados até que os valores hematológicos retornem a normalidade.

Modificações citogenéticas transitórias foram observadas em doadores saudáveis após uso de filgrastim. O significado destas modificações em termos de desenvolvimento de malignidades hematológicas é desconhecido. Doadores devem ser supervisionados por um longo período para a avaliação da segurança de filgrastim. Não pode ser excluído o risco da promoção de um clone mieloide maligno. É recomendado que o centro de aférese implemente um registro sistemático para acompanhamento dos doadores de células-tronco para assegurar o monitoramento da segurança a longo prazo.

Após administração de filgrastim a doadores saudáveis e a pacientes, foram relatados casos frequentes, mas geralmente assintomáticos, de esplenomegalia e casos muito raros de ruptura esplênica. Alguns casos de ruptura esplênica foram fatais. Desta forma, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitoradas (por exemplo, exame clínico, ultrassom). Diagnóstico de



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

possível ruptura esplênica deve ser considerado em doadores e/ou pacientes que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro.

No período pós-comercialização foram relatados, muito raramente, eventos adversos pulmonares (hemoptise, hemorragia pulmonar, infiltrados pulmonares, dispneia e hipóxia) em doadores saudáveis. No caso de suspeita ou confirmação de eventos adversos pulmonares, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com filgrastim, e cuidado médico apropriado deve ser garantido.

Precauções especiais em receptores de CPSP alógénicas mobilizadas com filgrastim

Os dados atuais indicam que as interações imunológicas entre as CPSP alógénicas coletadas e o receptor podem estar associadas a um aumento do risco para doença aguda e crônica do enxerto contra hospedeiro, quando comparado com o transplante de medula óssea.

Precauções especiais em pacientes com neutropenia crônica grave (SCN)

Contagem das células sanguíneas

A contagem de plaquetas deve ser monitorada com rigor, especialmente durante as primeiras semanas de terapia com filgrastim. Deve ser considerada a descontinuação intermitente ou a diminuição da dose de filgrastim em pacientes que desenvolvam trombocitopenia, ou seja, nível de plaquetas consistentemente < 100.000/mm³.

Outras alterações de células sanguíneas podem ocorrer, incluindo anemia e aumentos transitórios das células progenitoras mieloides, que exigem monitoramento rigoroso das contagens celulares.

Transformação em leucemia ou síndrome mielodisplásica

Deve-se ter precaução especial no diagnóstico das neutropenias crônicas graves para distingui-las de outras alterações hematopoiéticas, tais como anemia aplásica, mielodisplasia e leucemia mieloide. Antes do tratamento, devem ser realizadas contagens totais das células sanguíneas com diferencial e contagem das plaquetas, e uma avaliação da morfologia da medula óssea e do cariótipo.

Em estudos clínicos em pacientes com neutropenia crônica grave tratados com filgrastim, foi observada uma baixa frequência (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia. Esta observação só foi feita em pacientes com neutropenia congênita. As leucemias e SMD são complicações naturais da doença e têm relação incerta com a terapia com filgrastim. Em um subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes com avaliações citogenéticas normais no basal, foram subsequentemente encontradas anormalidades, incluindo monossomia 7, em avaliações de rotina repetidas. Caso os pacientes com neutropenia crônica grave desenvolvam anormalidades citogenéticas, os riscos e benefícios do tratamento com filgrastim devem ser avaliados com cuidado; filgrastim deve ser descontinuado se ocorrer SMD ou leucemia. Atualmente, ainda não é claro se o tratamento a longo prazo de pacientes com neutropenia crônica grave pode predispor os pacientes a anormalidades citogenéticas, SMD ou transformação leucêmica. É recomendada a realização de exames morfológicos e citogenéticos da medula óssea a intervalos regulares (aproximadamente a cada 12 meses).

Outras precauções especiais

Devem ser excluídas as causas de neutropenia transitória, tais como infecções virais.

A esplenomegalia é um efeito direto do tratamento com filgrastim. Trinta e um por cento (31%) dos pacientes em estudos revelaram esplenomegalia palpável. No início da terapia com filgrastim ocorreram aumentos do volume esplênico, medidos por radiografia, com tendência à estabilização. Foi observado que as reduções da dose diminuíram ou detinham a progressão da dilatação esplênica, e em 3% dos pacientes foi necessária uma esplenectomia. O tamanho do baço deve ser avaliado regularmente. A palpação abdominal deve ser suficiente para detectar os aumentos anormais do volume esplênico.

Ocorreu hematúria/proteinúria em um pequeno número pacientes. Devem ser realizadas análises regulares de urina para monitorar este efeito.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em neonatos e em pacientes com neutropenia autoimune.

Precauções especiais em pacientes com anemia falciforme

Crises falciformes, em alguns casos fatais, foram relatadas com o uso de filgrastim em pacientes com anemia falciforme. O médico deve avaliar criteriosamente a terapia com filgrastim por pacientes com anemia falciforme, considerando os riscos potenciais e benefícios do tratamento.

Populações especiais

Pacientes idosos

Os estudos clínicos com filgrastim incluíram um número pequeno de pacientes idosos; porém não foram realizados estudos específicos neste grupo de pacientes e, portanto, não podem ser feitas recomendações de dose específicas.

Pacientes com insuficiência hepática ou renal

Os estudos realizados com filgrastim em pacientes com insuficiência hepática ou renal grave revelaram que o perfil farmacocinético e farmacodinâmico é semelhante ao observado em indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose para este grupo de pacientes.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Excipientes

TEVAGRASTIM® contém sorbitol em sua formulação. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem utilizar este medicamento.

TEVAGRASTIM® contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por seringa preenchida; sendo assim, é essencialmente livre de sódio.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas. Existem relatos na literatura em que se demonstra a passagem de filgrastim através da placenta em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. O filgrastim não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Categoria C de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

É desconhecido se filgrastim é excretado no leite humano. A excreção de filgrastim no leite não foi estudada em animais. A decisão sobre continuar/interromper o aleitamento ou sobre continuar/interromper o tratamento com filgrastim deve ser tomada levando-se em consideração o benefício do aleitamento para o bebê e o benefício da terapia com filgrastim para a mulher.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

TEVAGRASTIM® apresenta influência baixa a moderada sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Recomenda-se cautela ao dirigir e operar máquinas caso o paciente apresente fadiga.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de filgrastim quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia citotóxica mielossupressora. Tendo em vista a sensibilidade da rapidez da divisão das células mieloídes à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período que decorre entre as 24 horas anteriores e às 24 horas posteriores à quimioterapia. Evidências preliminares obtidas a partir de um grupo pequeno de pacientes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluoruracila indicam que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada.

Nos estudos clínicos conduzidos não foram investigadas as possíveis interações do filgrastim com outros fatores de crescimento hematopoietícios e com citocinas.

Considerando que o lítio promove a liberação de neutrófilos, é provável que possa potencializar o efeito de filgrastim. No entanto, esta interação não foi formalmente investigada e não existe qualquer evidência de que tal interação possa ser prejudicial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TEVAGRASTIM® (filgrastim) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Quando diluído em solução de glicose a 5%, numa faixa entre 15 mcg/mL e 60 mcg/ mL, o produto se mantém estável por 24 horas sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) e por mais 24 horas à temperatura inferior a 25°C.

Quando diluído em solução de glicose a 5% e albumina sérica humana, numa faixa entre 2 mcg/mL e 15 mcg/ mL, o produto se mantém estável por 24 horas sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) e por mais 24 horas à temperatura inferior a 25°C.

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

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

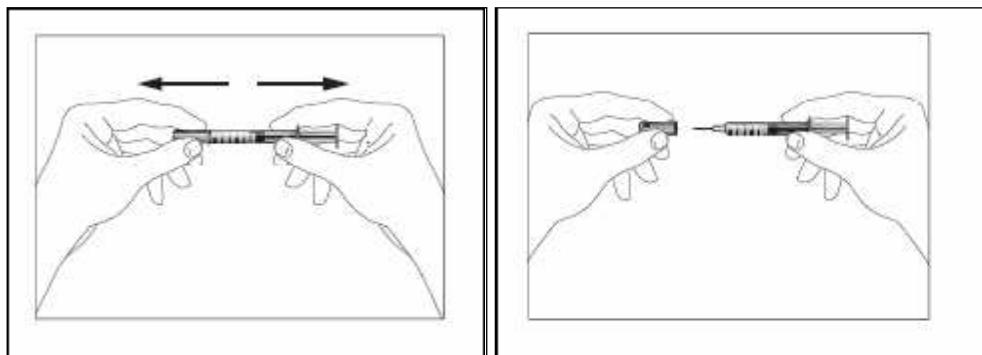
O medicamento TEVAGRASTIM® (filgrastim) deve ser administrado uma vez ao dia, por injeção subcutânea ou por infusão intravenosa.

Modo de usar

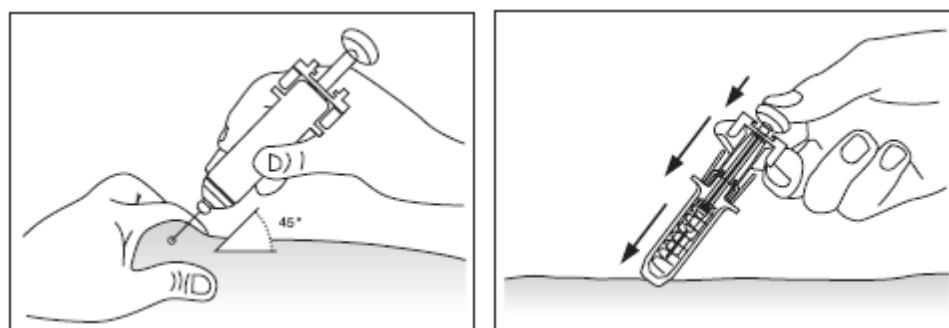
Para a injeção subcutânea

1. Administrar o TEVAGRASTIM® aproximadamente no mesmo horário todos os dias.
2. Tirar a seringa preenchida do refrigerador e verificar a aparência do produto. A solução deve estar límpida, incolor e isenta de partículas.
3. Para maior conforto durante a injeção, deixar a seringa preenchida por 30 minutos à temperatura ambiente ou segurar cuidadosamente a seringa por alguns minutos. Não aquecer o TEVAGRASTIM® de nenhuma outra maneira.

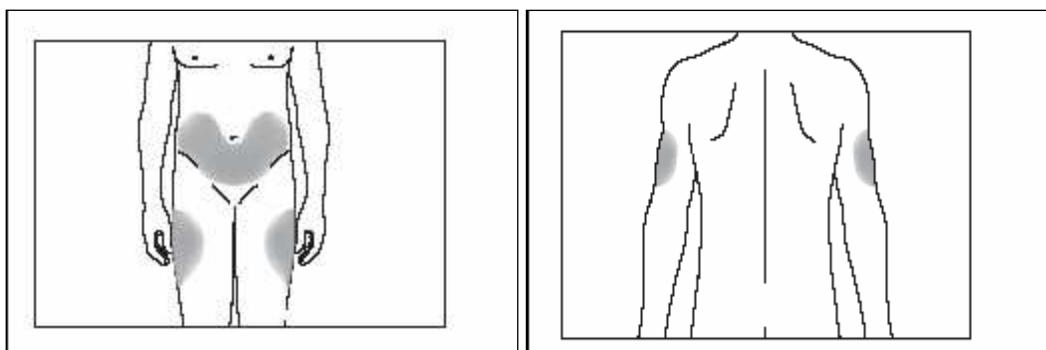
4. Segurar a seringa e retirar a tampa cuidadosamente sem girá-la. Não tocar na agulha ou empurrar o êmbolo, conforme mostrado nas figuras abaixo.



5. Segurar a seringa voltada para cima e empurrar o êmbolo para liberar o ar da seringa.
6. Limpar a área da injeção cuidadosamente com álcool e fazer uma prega na pele com o dedo indicador e o polegar, conforme indicado na figura abaixo.
7. Perfurar a pele com a agulha no ângulo de 45°.



8. Realizar a aplicação na região da coxa, abdômen ou parte posterior dos braços, conforme indicado nas figuras abaixo.



9. Puxar o êmbolo cuidadosamente para verificar se não houve perfuração de vaso sanguíneo. Se aparecer sangue no interior da seringa, retire a agulha e realize a aplicação em outra região.
10. Injetar a solução lenta e gradualmente, segurando a prega feita na pele.
11. Retirar a seringa ainda com o êmbolo pressionado.
12. Após retirar completamente a agulha, soltar o êmbolo. O dispositivo de segurança automaticamente cobrirá a agulha.
13. O conteúdo da seringa deve ser utilizado uma única vez.

Diluição

TEVAGRASTIM® não deve ser diluído em solução de cloreto de sódio.

Se necessário TEVAGRASTIM® pode ser diluído em solução de glicose a 5%. Não é recomendado diluir o produto a uma concentração final menor que 0,2 MIU (2 mcg/mL). A solução deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Somente soluções límpidas e isentas de partículas devem ser utilizadas.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Para pacientes tratados com filgrastim diluído a uma concentração de 1,5 MIU (15 mcg/mL), deve ser adicionada albumina sérica humana para uma concentração final de 2 mg/mL.

Quando diluído em solução de glicose a 5%, numa faixa entre 15 mcg/mL e 60 mcg/mL, o produto se mantém estável por 24 horas sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) e por mais 24 horas à temperatura inferior a 25°C.

Quando diluído em solução de glicose a 5% e albumina sérica humana, numa faixa entre 2 mcg/mL e 15 mcg/mL, o produto se mantém estável por 24 horas sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) e por mais 24 horas à temperatura inferior a 25°C.

TEVAGRASTIM® não contém conservantes. Em virtude do possível risco de contaminação microbiana, as seringas são de uso único.

TEVAGRASTIM® é compatível com vidro e plástico quando diluído em solução de glicose a 5%.

Posologia

Quimioterapia citotóxica estabelecida

A dose recomendada de TEVAGRASTIM® é de 0,5 MIU (5 mcg/kg/dia). A primeira dose de TEVAGRASTIM® não deve ser administrada nas 24 horas seguintes à quimioterapia citotóxica. TEVAGRASTIM® pode ser administrado por injeção subcutânea diária ou por infusão intravenosa diária quando diluído em solução de glicose a 5%, administrado durante 30 minutos.

A via subcutânea é preferencial na maioria das vezes. Existem algumas evidências, provenientes de um estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. A relevância clínica deste fato na administração de múltiplas doses é indeterminada. A escolha da via de administração depende da circunstância clínica específica de cada paciente. Em estudos clínicos aleatorizados foi utilizada uma dose subcutânea de 23 MIU (230 mcg/m²/dia (4,0 a 8,4 mcg/kg/dia).

A administração diária de TEVAGRASTIM® deve ser mantida até que o nadir esperado de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos volte ao seu valor normal. Após estabelecimento da quimioterapia para os tumores sólidos, linfomas e leucemias linfoïdes, a duração esperada do tratamento necessário para atingir estes valores é de aproximadamente 14 dias. Após o início e a consolidação do tratamento para leucemia mieloide aguda, a duração do tratamento poderá ser substancialmente superior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e plano de tratamento da quimioterapia citotóxica utilizada.

Nos pacientes submetidos a quimioterapia citotóxica geralmente é observado um aumento transitório do número de neutrófilos, 1 a 2 dias após o início do tratamento com TEVAGRASTIM®. No entanto, para manter a resposta terapêutica, a terapia com TEVAGRASTIM® não deve ser interrompida antes de ter sido ultrapassado o nadir esperado e da contagem de neutrófilos ter voltado ao intervalo normal. Não é recomendada uma interrupção da terapia com TEVAGRASTIM® antes de atingir o nadir de neutrófilos esperado.

Pacientes tratados com terapia mioablativa seguida de transplante de medula óssea

A dose inicial recomendada de TEVAGRASTIM® é de 1,0 MIU (10 mcg/kg/dia, administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos ou 24 horas, ou 1,0 MIU (10 mcg/kg/dia, administrada por injeção subcutânea contínua de 24 horas. TEVAGRASTIM® deve ser diluído em 20 mL de solução de glicose a 5%.

A primeira dose de TEVAGRASTIM® não deve ser administrada nas 24 horas seguintes à quimioterapia citotóxica, e dentro de 24 horas após infusão da medula óssea.

Uma vez que o nadir de neutrófilos tenha sido ultrapassado, a dose diária de TEVAGRASTIM® deve ser baseada na resposta neutrofílica, conforme indicado na tabela a seguir:

Contagem de neutrófilos	Ajuste de Dose de TEVAGRASTIM®
> 1,0 x 10 ⁹ /L por 3 dias consecutivos	Reducir para 0,5 MIU (5 mcg/kg/dia
Então, se a ANC* permanecer > 1,0 x 10 ⁹ /L por mais 3 dias consecutivos	Descontinuar o uso de TEVAGRASTIM®
Se a diminuir para < 1,0 x 10 ⁹ /L durante o tratamento, a dose de TEVAGRASTIM® deverá ser reajustada de acordo com os passos descritos acima.	

*ANC: Contagem Absoluta de Neutrófilos

Para a mobilização de CPSP em pacientes submetidos à terapia mielossupressora ou mioablativa seguida de transplante autólogo de células progenitoras do sangue periférico

A dose recomendada de TEVAGRASTIM® para a mobilização de CPSP quando utilizado isoladamente é de 1,0 MIU (10 mcg/kg/dia, por infusão subcutânea contínua durante 24 horas, ou por injeção subcutânea diária durante 5 a 7 dias consecutivos. Quando administrado por infusão, o TEVAGRASTIM® deve ser diluído em 20 mL de solução de glicose a 5%.

Esquema de leucaférrese: uma ou duas leucaféreses nos 5º e 6º dias são, em geral, suficientes. Em outras circunstâncias, podem ser necessárias leucaféreses adicionais. A posologia de TEVAGRASTIM® deve ser mantida até a última leucaférrese.

A dose recomendada de TEVAGRASTIM® para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MIU (5 mcg/kg/dia, administrada por injeção subcutânea diária, desde o primeiro dia após a conclusão da quimioterapia até que seja ultrapassado o nadir neutrofílico esperado e a contagem de neutrófilos tenha regressado aos níveis normais. A leucaférrese deve ser efetuada durante o período em que a ANC sobe de < 0,5 x 10⁹/L para > 5,0 x 10⁹/L. Para pacientes que não foram submetidos à quimioterapia extensiva, uma leucaférrese é habitualmente suficiente. Em outras situações são recomendadas leucaféreses adicionais.

Para a mobilização de CPSP em doadores saudáveis antes do transplante alógénico de células progenitoras do sangue periférico



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Para a mobilização de CPSP em doadores saudáveis, deve ser administrado 1,0 MIU (10 mcg)/kg/dia de TEVAGRASTIM®, por via subcutânea, consecutivamente durante 4 a 5 dias. A leucaférese deve ser iniciada no 5º dia e continuar até o 6º dia, se necessário, para a coleta de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal do receptor.

Em pacientes com neutropenia crônica grave

Neutropenia congênita

A dose inicial recomendada é de 1,2 MIU (12 mcg)/kg/dia, por via subcutânea, em dose única ou em doses múltiplas.

Neutropenia idiopática ou cíclica

A dose inicial recomendada é de 0,5 MIU (5 mcg) /kg/dia, por via subcutânea, em dose única ou em doses múltiplas.

Ajuste da dose

TEVAGRASTIM® deve ser administrado diariamente por injeção subcutânea, até seja atingida e que possa ser mantida a contagem de neutrófilos acima de $1,5 \times 10^9/L$. Quando a resposta for alcançada, deve ser determinada a dose mínima eficaz para manutenção deste nível. A administração diária prolongada é necessária para manter uma contagem de neutrófilos adequada. Após uma a duas semanas de tratamento, a dose inicial pode ser duplicada ou reduzida pela metade, dependendo da resposta do paciente. Subsequentemente, a dose deve ser ajustada individualmente a cada 1 a 2 semanas para manter a contagem média de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ e $10 \times 10^9/L$. Em pacientes que apresentam infecções graves, pode ser considerado um esquema mais rápido de escalonamento da dose. Em estudos clínicos, 97% dos pacientes que responderam ao tratamento, apresentaram uma resposta completa com doses $\leq 2,4$ MIU (24 mcg)/kg/dia. A segurança da administração prolongada de TEVAGRASTIM® para doses superiores a 2,4 MIU (24 mcg)/kg/dia em pacientes com neutropenia crônica grave não foi estabelecida.

Populações especiais

Pacientes idosos

Os estudos clínicos com filgrastim incluíram um número pequeno de pacientes idosos; porém não foram realizados estudos específicos neste grupo de pacientes e, portanto, não podem ser feitas recomendações de dose específicas.

Pacientes com insuficiência hepática ou renal

Os estudos realizados com filgrastim em pacientes com insuficiência hepática ou renal grave revelaram que o perfil farmacocinético e farmacodinâmico é semelhante ao observado em indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose para este grupo de pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sumário do perfil de segurança

Durante estudos clínicos, 541 pacientes com câncer e 188 voluntários saudáveis foram expostos a TEVAGRASTIM® (filgrastim). Nos estudos clínicos em pacientes com câncer, todos os voluntários receberam o TEVAGRASTIM® ou o medicamento comparador em uma dose de 5 mcg/kg/dia via subcutânea. A duração média de exposição ao medicamento por paciente foi de 40 dias. Em cada ciclo, os pacientes foram expostos ao medicamento por aproximadamente 9 a 11 dias.

Síndrome do extravasamento capilar, que pode ser um risco à vida caso o tratamento não seja iniciado imediatamente após identificação, foi relatada com frequência incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia e doadores saudáveis submetidos à mobilização de CPSP após administração de filgrastim (vide Seção 4. Advertências e Precauções).

As reações adversas relatadas a seguir foram obtidas de dados publicados e tem sido observadas em pacientes em tratamento com o filgrastim.

As reações adversas relatadas a seguir estão classificadas de acordo com classes de sistemas de órgãos. O agrupamento por frequência das reações adversas é definido de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecido: frequência não pôde ser estimada com base nos dados disponíveis. Em cada grupo de frequência, os eventos são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Pacientes com câncer

As reações adversas relacionadas ao tratamento com filgrastim mais frequentes identificadas durante os estudos clínicos, nas doses recomendadas, foram dor musculoesquelética leve a moderada, que ocorreu em 10% dos pacientes, e dor musculoesquelética severa, que ocorreu em 3% dos pacientes. Dor musculoesquelética é usualmente controlada com analgésicos convencionais. Efeitos indesejáveis menos frequentes incluíram anormalidades urinárias, predominantemente disúria leve a moderada.

Em estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, o filgrastim não aumentou a incidência de efeitos indesejáveis associados a quimioterapia citotóxica. Efeitos indesejáveis relatados com frequência igual em pacientes tratados com filgrastim/quimioterapia e placebo/quimioterapia incluíram: náusea e vômito, alopecia, diarréia, fadiga, anorexia, mucosite, cefaleia, tosse, rash cutâneo, dor torácica, fraqueza generalizada, faringite, constipação e dor inespecífica.

Elevações reversíveis, dose-dependentes e usualmente leves a moderadas de lactato desidrogenase (LDH), fosfatase alcalina, ácido úrico sérico e gama-glutamil transferase (GGT) ocorreram em aproximadamente 50%, 35%, 25% e 10%, respectivamente, dos pacientes tratados com filgrastim com as doses recomendadas.

Reduções transitórias da pressão sanguínea, que não exigiram tratamento clínico, foram relatadas ocasionalmente.

Foram relatados casos de doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD) e fatalidades em pacientes recebendo filgrastim após transplante alógênico de medula óssea.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Desordens vasculares, incluindo doença veno-oclusiva e alterações hídricas, foram relatadas ocasionalmente em pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia após transplante autólogo de medula óssea. A associação causal com filgrastim não foi estabelecida.

Casos muito raros de vasculite cutânea foram relatados em pacientes tratados com filgrastim. O mecanismo da vasculite em pacientes tratados com filgrastim é desconhecido.

Ocasionalmente foi relatada a ocorrência da síndrome de Sweet (dermatose febril aguda). Contudo, uma vez que uma porcentagem significativa destes pacientes tinha leucemia, doença que se sabe estar associada à síndrome de Sweet, a relação causal com filgrastim ainda não foi esclarecida.

Foi observada, em casos individuais, uma exacerbação da artrite reumatoide.

Pseudogota foi relatada por pacientes com câncer tratados com filgrastim.

Reações adversas pulmonares raras, incluindo pneumonia intersticial, edema pulmonar e infiltrados pulmonares foram relatadas; alguns destes casos resultaram em insuficiência respiratória ou síndrome da dificuldade respiratória do adulto (SDRA), que pode ser fatal (vide Seção 4. Advertências e Precauções).

Reações alérgicas: reações do tipo alérgico, incluindo anafilaxia, *rash* cutâneo, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão, ocorrendo no tratamento inicial ou subsequente, foram relatadas em pacientes recebendo filgrastim. No geral, os casos foram mais comuns após administração por via intravenosa. Em alguns casos, os sintomas foram recorrentes com novas administrações, sugerindo uma relação causal. O filgrastim deve ser descontinuado de forma permanente em pacientes que sofram reações alérgicas graves.

Foram relatados casos isolados de crises falciformes em pacientes com anemia falciforme (vide Seção 4. Advertências e Precauções).

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reação Adversa
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum	Elevação da fosfatase alcalina, elevação de LDH, hiperuricemias
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios vasculares	Incomum	Síndrome do extravasamento capilar
	Rara	Distúrbios vasculares
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	Tosse, faringite
	Muito rara	Infiltrado pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	Muito comum	Náusea, vômito
	Comum	Constipação, anorexia, diarreia, mucosite
Distúrbios hepatobiliares	Muito comum	Elevação de GGT
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Comum	Alopecia, <i>rash</i> cutâneo
	Muito rara	Síndrome de Sweet, vasculite cutânea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Muito comum	Dor torácica, dor musculoesquelética
	Muito rara	Exacerbação da artrite reumatoide
Distúrbios renais e urinários	Muito rara	Anormalidades urinárias
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	Fadiga, fraqueza generalizada
	Incomum	Dor inespecífica
	Muito rara	Reação alérgica

Na mobilização de células progenitoras do sangue periférico em doadores saudáveis

A reação adversa mais comumente relatada foi dor musculoesquelética transitória leve a moderada. Leucocitose (leucócitos > 50 x 10⁹/L) foi observada em 41% dos doadores, e trombocitopenia transitória (plaquetas < 100 x 10⁹/L) após administração de filgrastim e leucaférrese foi observada em 35% dos doadores.

Elevações leves e transitórias da fosfatase alcalina, LDH, SGOT (transaminase glutâmico oxalacética sérica) e ácido úrico foram relatadas em doadores saudáveis recebendo filgrastim; estas elevações não implicaram em sequelas clínicas.

Muito raramente foi observada uma exacerbação dos sintomas artríticos.

Sintomas sugestivos de reações alérgicas severas foram muito raramente relatados.

Casos de cefaleia, provavelmente causada pelo filgrastim, foram relatados por doadores PBPC em estudos conduzidos.

Após administração de filgrastim a doadores saudáveis e a pacientes foram relatados casos frequentes, mas geralmente assintomáticos, de esplenomegalia e casos muito raros de ruptura esplênica (vide Seção 4. Advertências e Precauções).

Em doadores saudáveis, eventos adversos pulmonares (hemoptise, hemorragia pulmonar, infiltração pulmonar, dispneia e hipóxia) foram relatados no período pós-comercialização (vide Seção 4. Advertências e Precauções).

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reação Adversa
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Muito comum	Leucocitose, trombocitopenia
	Incomum	Distúrbios esplênicos
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Comum	Elevação da fosfatase alcalina e de LDH
	Incomum	Elevação de TGO, hiperuricemias
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia



TEVA FARMACÉUTICA LTDA. - BRASIL.

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reação Adversa
Distúrbios vasculares	Incomum	Síndrome do extravasamento capilar
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Muito comum	Dor musculoesquelética
	Incomum	Exacerbação da artrite reumatoide
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Incomum	Reação alérgica severa

Pacientes com neutropenia crônica grave

Foram relatadas reações adversas relacionadas com a terapia com filgrastim em pacientes com neutropenia crônica grave, e para algumas a frequência tendeu a diminuir com o tempo.

A reação adversa atribuível ao filgrastim mais frequente foi dor musculoesquelética geral.

Outras reações adversas observadas incluíram esplenomegalia, que pode ser progressiva em uma minoria dos casos, e trombocitopenia. Cefaleia e diarreia foram relatadas pouco após o início do tratamento com filgrastim, tipicamente em menos de 10% dos pacientes. Anemia e epistaxe também foram relatadas.

Foram observados aumentos transitórios sem quaisquer sintomas clínicos do ácido úrico sérico, da desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina. Também foram observados decréscimos moderados e transitórios nos níveis de glicose sanguínea (sem jejum).

Reações adversas possivelmente relacionadas à terapia com filgrastim e que ocorrem em, tipicamente, menos do que 2% dos pacientes com neutropenia crônica grave são: reação no local de injeção, cefaleia, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporose e rash.

Após uso prolongado, casos de vasculite cutânea foram relatados em 2% dos pacientes com neutropenia crônica grave. Foram relatados muito poucos casos de proteinúria/hematúria.

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reação Adversa
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Muito comum	Anemia, esplenomegalia
	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Distúrbios esplênicos
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum	Hipoglicemias, elevação da fosfatase alcalina, elevação de LDH, hiperuricemias
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Muito comum	Epistaxe
Distúrbios gastrintestinais	Comum	Diarreia
Distúrbios hepatobiliáres	Comum	Hepatomegalia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Comum	Alopecia, vasculite cutânea, algia no local da injeção, rash cutâneo
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Muito comum	Dor musculoesquelética
	Comum	Osteoporose
Distúrbios renais e urinários	Incomum	Hematúria, proteinúria

Casos de síndrome de extravasamento capilar foram relatados no período pós-comercialização com o uso de filgrastim. Geralmente ocorreram em pacientes com doenças malignas avançadas, sepse, em tratamento com múltiplas quimioterapias ou submetidos à aférese.

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

10. SUPERDOSE

Não foram descritos casos de superdosagem. A descontinuação da terapia com TEVAGRASTIM® (filgrastim) provoca normalmente um decréscimo de 50% no número de neutrófilos circulantes em 1 a 2 dias, voltando aos valores normais no período de 1 a 7 dias.

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

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.5573. 0013

Farm. Resp.: Mônica Riyoko Nekozuka - CRF-SP nº: 16.970

Fabricado por:

Lemery S.A de C.V.
Toluca - México



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Embalado por:

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
Kfar Saba - Israel

Importado e distribuído por:

Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 – Prédio B – 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ nº 05.333.542/0001-08
® Marca registrada de Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382
www.tevabrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - USO RESTRITO A HOSPITAIS

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.





TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0511797/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2014	0511797/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2014	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS CONTRAINDIÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP - BU_09 VPS - BU_09	x 1 e x 5 seringas preenchidas com dispositivo de segurança



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE DIZERES LEGAIS		
19/12/2014	NÃO DISPONÍVEL	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2014	NÃO DISPONÍVEL	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2014	DIZERES LEGAIS (ALTERAÇÃO DO ENDEREÇO DA IMPORTADORA NO BRASIL)	VP - BU_10 VPS - BU_10	x 1 e x 5 seringas preenchidas com dispositivo de segurança