

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zarzio®
filgrastim

(G-CSF)

Fator estimulador de colônias de granulócitos humanos metionil recombinante não glicosilado

APRESENTAÇÕES

Zarzio® (filgrastim) solução injetável 30 MU. Embalagem contendo 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

VIA SUBCUTÂNEA OU INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém:

filgrastim.....	30 milhões de unidades (MU) – 300mcg
excipientes q.s.p.	0,5mL

(ácido glutâmico, sorbitol, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para injetáveis)

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Redução da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com quimioterapia citotóxica para tumores malignos (com exceção da leucemia mieloide crônica e síndromes mielodisplásicas) e para redução da duração da neutropenia e em pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea e considerados de risco para neutropenia grave prolongada. A segurança e eficácia do filgrastim são semelhantes nos adultos e crianças em uso de quimioterapia citotóxica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Resultados de eficácia do produto biológico comparador

Pacientes recebendo quimioterapia mielossupressiva

Em estudo de fase III incluindo pacientes com câncer de pulmão de pequenas células, foi administrado Granulokine® subcutâneo, e os resultados foram comparados com os da administração de placebo. O estudo mostrou que o uso de Granulokine® apresenta benefício na prevenção de

manifestações infecciosas e neutropenia febril, reduzindo o número de dias de internação e o uso de antibiótico IV. Não houve modificação na sobrevida ou na progressão da doença.

Ocorreu, pelo menos, um episódio de febre com neutropenia em 77% dos pacientes no grupo placebo e em 40% dos pacientes do grupo G-CSF ($p < 0,001$). Em todos os ciclos, a duração mediana de neutropenia grau IV (número de leucócitos $< 0,5 \times 10^9/L$) foi de 6 dias no grupo placebo e de 1 dia no grupo G-CSF. Durante os ciclos com tratamento randomizado, o número de dias de tratamento com antibióticos IV, o número de dias de internação e a incidência de infecções confirmadas apresentaram redução de 50% no grupo G-CSF, quando comparado ao grupo placebo.

O uso do Granulokine[®] em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica ou à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea leva a reduções significativas na incidência, na severidade e na duração da neutropenia e da neutropenia febril. Consequentemente, há um menor número de internações e dias de hospitalização, apresentando necessidade reduzida de antibióticos, quando comparados aos pacientes tratados apenas com quimioterapia citotóxica.

Referência bibliográfica

Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164–70.

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

Blackwell e cols. [1] conduziram um estudo de fase III para comparar **Zarzio**[®] com o produto referência (Neupogen, Amgen) em 218 pacientes com câncer de mama em tratamento com quimioterapia citotóxica adjuvante ou neoadjuvante com docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida. As pacientes elegíveis foram randomizadas para um de quatro braços de tratamento durante 6 ciclos de quimioterapia: dois braços receberam o mesmo G-CSF (**Zarzio**[®] ou o produto referência), enquanto dois braços receberam um dos medicamentos, alternadamente, a cada ciclo. A dose usada de filgrastim foi 5 µg/kg/dia a partir do D2 da quimioterapia até que a CAN fosse superior a $1,0 \times 10^9/L$ após seu nadir ou pelo período máximo de 14 dias. A variável primária de eficácia foi o tempo de duração da neutropenia

(número de dias consecutivos com neutropenia grave [CAN $< 0,5 \times 10^9/L$]) no primeiro ciclo de quimioterapia, considerando uma margem de não-inferioridade de 1 dia. Também foram avaliados o número de dias com febre, incidência de neutropenia febril, incidência e duração de hospitalizações por neutropenia febril, frequência de infecções por ciclo e ao longo de todos os ciclos, tempo para recuperação dos neutrófilos (dias entre o nadir da CAN e a elevação da mesma acima da $2 \times 10^9/L$) e gravidade da neutropenia (valor mais baixo da CAN) para cada ciclo. A segurança foi avaliada pela incidência de eventos adversos e pela imunogenicidade. Este estudo demonstrou não-inferioridade de **Zarzio**[®] em relação ao produto referência para a variável primária de eficácia: a duração da neutropenia no 1º ciclo foi de $1,17 \pm 1,11$ dias para **Zarzio**[®] e $1,20 \pm 1,02$ dias para o produto referência (diferença, 0,04 dias; limite inferior do IC95%, -0,26 dias). Não se observaram diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento nos desfechos secundários, como mostra a Tabela 1. Não se observaram diferenças significantes na gravidade da neutropenia; a mediana do nadir da CAN para **Zarzio**[®] foi de $0,3 \times 10^9/L$ (range: 0-8,87) e para o produto referência foi de $0,25 \times 10^9/L$ (range: 0-8,39). Alternar **Zarzio**[®] com o produto referência (ou vice-versa) não teve impacto significativo em termos de eficácia ou segurança do tratamento. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento. Um paciente (braço **Zarzio**[®]) morreu devido a tromboembolismo pulmonar (evento não relacionado ao medicamento de estudo). Nenhum paciente apresentou formação de anticorpos neutralizadores.

Tabela 1. Variáveis secundárias de eficácia do estudo de fase III comparativo de **Zarzio®** com o produto referência. Adaptado da referência [1]

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

Z, **Zarzio®**; R, Referência (Neupogen®, Amgen).

Um estudo de fase III (EP06-301) não comparativo foi realizado em 170 mulheres com câncer da mama (estágios II a IV) em quimioterapia citotóxica. A dose utilizada foi 300 µg para as pacientes com peso <60 kg e 480 µg para aquelas com peso ≥60 kg. Dez pacientes (6%) apresentaram neutropenia febril no primeiro ciclo, o que não foi observado nos ciclos subsequentes. Oitenta pacientes (47%) apresentaram neutropenia grave após o 1º ciclo de tratamento, que teve duração de 1,8 ±1,4 dias (número de dias consecutivos com CAN <0,5 x10⁹/L). Nos ciclos subsequentes, a incidência de neutropenia grave variou de 15 a 21%, com duração semelhante ao 1º ciclo [2].

Dados de 5 estudos pós-comercialização de **Zarzio®**, realizados na Europa, comprovaram a eficácia e segurança do medicamento na prática clínica real. Estes estudos foram conduzidos em 12 centros Europeus, e incluíram 1320 pacientes com diagnóstico confirmado de câncer (42% câncer de mama; 16% câncer de pulmão; 15% linfoma/leucemia). Apenas 2,2% dos pacientes incluídos (n =29) desenvolveram neutropenia febril durante o seguimento, e 8,5% (n =104) apresentaram neutropenia grave (CAN <500/mm³). Estes achados são considerados equivalentes ao que se observou em estudos prévios com G-CSF. Nenhum relato de anticorpos neutralizadores foi feito no período pós-comercialização de **Zarzio®**[3].

Referências bibliográficas

- Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, Davidenko I, Nelyubina L, Nakov R, Stiegler G, Singh P, Schwebig A, Kramer S *et al*: **Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2015, **26**(9):1948-1953.
- Gascon P, Fuhr U, Sorgel F, Kinzig-Schippers M, Makhson A, Balsler S, Einmahl S, Muenzberg M: **Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment.** *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010, **21**(7):1419-1429.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas - Grupo farmacoterapêutico: Citocinas, Código ATC: L03AA02.

Mecanismo de ação

G-CSF humano, é uma glicoproteína que regula a produção e liberação dos neutrófilos funcionais da medula óssea. **Zarzio**[®] contendo *r-metHuG-CSF* (filgrastim) causa aumento evidente do nas contagens de neutrófilos no sangue periférico em 24 horas, com elevações mínimas dos monócitos. Em alguns pacientes com neutropenia crônica grave, **Zarzio**[®] pode induzir leve aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes em relação ao valor basal. Alguns destes pacientes podem já apresentar eosinofilia ou basofilia anterior ao tratamento com **Zarzio**[®]. O aumento de número dos neutrófilos é dose dependente nas doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao **Zarzio**[®] apresentam função normal ou melhorada, como demonstrado em testes de função quimiotáxica e fagocitária. Após o término da terapêutica com **Zarzio**[®], 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 de filgrastim em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica leva a reduções significativas na incidência, gravidade e duração da neutropenia e neutropenia febril. O tratamento com filgrastim reduz significativamente a duração da neutropenia febril, o uso antibiótico e a hospitalização após a quimioterapia de indução para leucemia mielogênica aguda ou terapia mieloablativa, seguida por transplante de medula óssea. A incidência de febre e infecções documentadas não foi reduzida em nenhum cenário. A duração de febre não foi reduzida em pacientes submetidos à terapia mieloablativa, seguida por transplante de medula óssea.

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

Propriedades Farmacocinéticas

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

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

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

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

Segurança pré-clínica

Filgrastim foi estudado em estudos da toxicidade de dose repetida com duração até 1 ano, tendo sido reveladas alterações que podem ser atribuídas às ações farmacológicas esperadas, incluindo aumento dos leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiese extramedular e hipertrofia esplênica. Estas alterações foram revertidas após a descontinuação do tratamento.

Os efeitos de filgrastim no desenvolvimento pré-natal foram estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa (80 µg/kg/dia) de filgrastim em coelhos durante o período da organogênese apresentou toxicidade materna e foi observado aumento da taxa de aborto espontâneo, perda pós-implantação, bem como diminuição do tamanho médio da ninhada viva e do peso fetal.

Com base nos dados notificados para outro produto à base de filgrastim similar ao produto de referência, resultados comparáveis e aumento de malformações fetais foram observados com exposição a uma dose de 100 µg/kg/dia, uma dose tóxica materna que corresponde a exposição sistêmica de aproximadamente 50-90 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica de 5 µg/kg/dia. A concentração de efeito adverso para a toxicidade embrionária-fetal neste estudo foi de 10 µg/kg/dia, o qual correspondeu a uma exposição sistêmica de aproximadamente 3-5 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica.

No estudo da gravidez em ratos, não foi observada toxicidade materna ou fetal com doses até 575 µg/kg/dia. As ninhadas de ratos que receberam filgrastim durante os períodos perinatal e de aleitamento apresentaram um atraso na diferenciação externa e retardo do crescimento (≥ 20 µg/kg/dia), assim como uma taxa de sobrevivência ligeiramente reduzida (100 µg/kg/dia).

Filgrastim não apresentou qualquer efeito observável sobre a fertilidade de ratos do sexo masculino ou feminino.

O potencial de carcinogenicidade de filgrastim não foi estudado.

Filgrastim não induziu mutações genéticas em bactérias, tanto na presença como na ausência de um sistema enzimático metabolizador do medicamento.

Demonstrou-se que certas células malignas expressam receptores para o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). A possibilidade de que filgrastim possa atuar como fator de crescimento de algum tipo de tumor não pode ser excluída.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zarzio[®] não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao filgrastim ou aos demais componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências e precauções especiais para todas indicações

Hipersensibilidade

Hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, ocorrendo no tratamento inicial ou subsequente, tem sido relatada em pacientes tratados com filgrastim. Descontinuar permanentemente filgrastim

em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar **Zarzio**[®] em pacientes com um histórico de hipersensibilidade ao filgrastim ou pegfilgrastim.

Eventos adversos pulmonares

Efeitos adversos pulmonares, em particular pneumopatia intersticial, têm sido relatados após a administração de G-CSF. Pacientes com um histórico recente de infiltrados pulmonares ou pneumonia podem estar em maior risco. O início dos sinais pulmonares, como tosse, febre e dispneia em associação com sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e deterioração na função pulmonar podem ser sinais preliminares de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). **Zarzio**[®] deve ser descontinuado e tratamento apropriado deve ser instituído.

Glomerulonefrite

Glomerulonefrite tem sido relatada em pacientes que receberam filgrastim e pegfilgrastim. Geralmente, os eventos de glomerulonefrite são resolvidos após a redução da dose ou retirada de filgrastim e pegfilgrastim. O monitoramento da urinálise é recomendado.

Aortite

Aortite foi relatada após administração de G-CSF em pacientes saudáveis e com câncer. Os sintomas experimentados incluíram febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento de marcadores inflamatórios (exemplo proteína c reativa e contagem de glóbulos brancos). A maioria dos casos de aortite foi diagnosticada por tomografia computadorizada e geralmente resolvido após a suspensão do G-CSF (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

Síndrome do extravasamento capilar

Síndrome de extravasamento capilar, a qual pode apresentar risco à vida caso haja demora no tratamento, tem sido relatada após administração de fator estimulador de colônia de granulócitos e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os pacientes que desenvolvem sintomas de síndrome de extravasamento capilar devem ser monitorados rigorosamente e receber tratamento sintomático, que pode incluir uma necessidade de tratamento intensivo (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

Esplenomegalia e ruptura esplênica

Geralmente casos assintomáticos de esplenomegalia e ruptura esplênica foram relatados em pacientes e doadores saudáveis após a administração de filgrastim. Alguns casos de ruptura esplênica foram fatais. Portanto, o tamanho do baço deve ser monitorado cuidadosamente (por exemplo, exame clínico, ultrassom). Um diagnóstico de ruptura esplênica deve ser considerado em doadores e/ou pacientes que relatam dor abdominal alta esquerda ou dor na extremidade do ombro. Observou-se que reduções na dose de filgrastim retardam ou param a progressão do aumento esplênico em pacientes com neutropenia crônica grave, e em 3% dos pacientes foi necessária esplenectomia.

Crescimento de células malignas

O fator estimulador de colônias de granulócitos pode promover o crescimento de células mieloides in vitro e efeitos similares podem ser observados em algumas células não mieloides in vitro.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mielogênica crônica

A segurança e a eficácia da administração de filgrastim em pacientes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielogênica crônica ainda não foram estabelecidas.

Filgrastim não é indicado para ser utilizado nessas condições. Atenção particular deve ser tomada para diferenciar a transformação de blastos da leucemia mieloide crônica a partir da leucemia mieloide aguda.

Leucemia mielogênica aguda

Em vista dos dados de segurança e eficácia limitados em pacientes com leucemia mielogênica aguda (LMA) secundária, **Zarzio**[®] deve ser administrada com cautela em tais pacientes.

A segurança e a eficácia da administração de filgrastim em pacientes com LMA *de novo* com <55 anos de idade com boa citogenética [t(8;21), t(15;17) e inv(16)] não foram estabelecidas.

Trombocitopenia

Trombocitopenia tem sido relatada frequentemente em pacientes que recebem filgrastim. Contagens de plaquetas devem ser monitoradas rigorosamente, especialmente durante as primeiras semanas da terapia com **Zarzio**[®]. Consideração deve ser dada até descontinuação intermitente ou diminuição da dose de **Zarzio**[®] em pacientes que desenvolvem trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100 x 10⁹/l).

Leucocitose

Contagens de leucócitos de 100 x 10⁹/L ou maiores foram observadas em menos de 5% dos pacientes com câncer que receberam filgrastim em doses acima de 0,3 MU/kg/dia (3 mcg/kg/dia). Nenhum efeito indesejável diretamente atribuível a este grau de leucocitose foi relatado. No entanto, em vista dos riscos potenciais associados à leucocitose grave, a contagem de glóbulos brancos deve ser realizada em intervalos regulares durante a terapia com **Zarzio**[®]. Se as contagens de leucócitos excederem 50 x 10⁹/L após o nadir esperado, **Zarzio**[®] deve ser descontinuado imediatamente. Quando administrado para mobilização de células progenitoras do sangue periférico (PBPC), **Zarzio**[®] deve ser descontinuado ou sua dose deve ser reduzida se as contagens de leucócitos aumentarem para > 70 x 10⁹/L.

Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade. Taxas de geração de anticorpos contra filgrastim são geralmente baixas. Anticorpos de ligação ocorrem conforme esperado com todos os agentes biológicos; entretanto, eles não são associados à atividade neutralizante no momento.

Advertências e precauções especiais associadas à comorbidades

Precauções especiais no traço falciforme e anemia falciforme

Crises falciformes, em alguns casos fatais, têm sido relatadas com o uso de **Zarzio**[®] em pacientes com traço falciforme ou anemia falciforme. Os médicos devem ter cautela ao prescrever **Zarzio**[®] em pacientes com traço falciforme ou anemia falciforme.

Osteoporose

Monitoramento da densidade óssea pode ser indicado em pacientes com doenças ósseas osteoporóticas de base que se submetem à terapia contínua com **Zarzio**[®] por mais de 6 meses.

Advertências e precauções especiais em pacientes com câncer

Zarzio[®] não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica além dos regimes de dose estabelecidos.

Riscos associados com elevadas doses de quimioterapia

Cuidado especial deve ser tomado ao tratar pacientes com quimioterapia de altas dose, porque a melhora do resultado do tumor não foi demonstrada e doses intensificadas dos agentes quimioterápicos podem levar ao aumento de toxicidade, incluindo efeitos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos (consultar informação sobre prescrição específica dos agentes quimioterápicos utilizados).

Efeito da quimioterapia em eritrócitos e trombócitos

O tratamento com **Zarzio**[®] como monoterapia não exclui a possibilidade de trombocitopenia e anemia devido a quimioterapia mielossupressora. Nesses pacientes, devido à possibilidade de receberem doses maiores de quimioterapia (por exemplo, doses completas do esquema prescrito), existe risco maior de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se avaliações periódicas do hematócrito e contagem de plaquetas.

Cautela especial deve ser adotada ao administrar agentes quimioterápicos que podem causar trombocitopenia grave, isoladamente ou em associação.

O uso de PBPCs mobilizadas por filgrastim mostrou reduzir a gravidade e a duração da trombocitopenia após quimioterapia mielossupressora ou mieloablativa.

Outras precauções especiais

Os efeitos de **Zarzio**[®] em pacientes com progenitores mieloides substancialmente reduzidos ainda não foram estudados. **Zarzio**[®] atua principalmente nos precursores de neutrófilos para exercer seu efeito na elevação das contagens de neutrófilos. Portanto, em pacientes com precursores de neutrófilos, a resposta pode ser diminuída (como aqueles tratados com radioterapia extensiva ou quimioterapia, ou aqueles com infiltração do tumor na medula óssea).

Distúrbios vasculares, incluindo doença veno-oclusiva e distúrbios de volume de fluido, foram ocasionalmente relatados em pacientes submetidos a quimioterapia de alta dose seguida por transplante.

Foram reportados casos de doença do enxerto *versus* hospedeiro (GvHD) e fatalidades em pacientes que receberam filgrastim após transplante alogênico de medula óssea (ver “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

Atividade hematopoiética aumentada em resposta à terapia com fator de crescimento foi associada a exames ósseos anormais transitórios o que deve ser considerado na interpretação dos resultados das imagens ósseas.

Precauções especiais em pacientes com neutropenia crônica grave (SCN)

Zarzio[®] não deve ser administrado a pacientes com neutropenia congênita grave que desenvolveram leucemia ou apresentam evidências de evolução leucêmica.

Hemograma

Outras alterações nas células sanguíneas ocorrem, incluindo anemia e aumentos transitórios nas células progenitoras mieloides, o que requerem monitoramento atento da contagem das células.

Transformação para leucemia ou síndrome mielodisplásica

Deve-se ter cuidado especial no diagnóstico de SCNs para distingui-los de outros distúrbios hematopoiéticos, como anemia aplásica, mielodisplasia e leucemia mieloide. Hemogramas completos com diferenciais e contagens de plaquetas, e uma avaliação da morfologia da medula óssea e cariótipo devem ser realizados antes do tratamento.

Houve uma frequência baixa (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicas (MDS) ou leucemia em pacientes do estudo clínico com SCN tratados com filgrastim. Esta observação só foi feita em pacientes com neutropenia congênita. MDS e leucemias são complicações naturais da doença e têm relação incerta com a terapia com filgrastim. Um subconjunto de aproximadamente 12% dos pacientes que apresentaram avaliações citogenéticas normais no período basal foi subsequentemente encontrado ter anormalidades, incluindo monossomia 7, na avaliação de rotina repentina. É atualmente incerto se o tratamento crônico de pacientes com SCN predisporá os pacientes as anormalidades citogenéticas, MSD ou transformação leucêmica. É recomendado realizar exames morfológicos e citogenéticos da medula óssea em pacientes em intervalos regulares (aproximadamente a cada 12 meses).

Outras precauções especiais

Causas da neutropenia transitória, como infecções virais, devem ser excluídas.

Hematúria foi comum e proteinúria ocorreu em um pequeno número de pacientes. A urinálise regular deve ser realizada para monitorar estes eventos.

A segurança e eficácia em neonatos e pacientes com neutropenia autoimune ainda não foram estabelecidas.

Precauções especiais em pacientes com infecção por HIV

Hemograma

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser monitorada rigorosamente, especialmente durante as primeiras semanas do tratamento com **Zarzio**[®]. Alguns pacientes podem responder muito rapidamente e com um aumento considerável na contagem de neutrófilos à dose inicial de filgrastim. É recomendado que CAN seja medida diariamente nos primeiros 2 a 3 dias da administração de filgrastim. Depois disso, é recomendado que a CAN seja medida pelo menos duas vezes por semana para as primeiras duas semanas e subsequentemente uma vez por semana ou em semanas alternadas durante a terapia de manutenção. Durante a administração intermitente com 30 MU (300 mcg)/dia de filgrastim, pode haver grandes oscilações na CAN dos pacientes ao longo do tempo. Para determinar a CAN mínima ou nadir, é recomendado que amostras de sangue sejam coletadas para medição de CAN imediatamente antes de qualquer administração agendada com **Zarzio**[®].

Risco associado a doses elevadas de medicações mielossupressoras

O tratamento com filgrastim isolado não evita a trombocitopenia e anemia devido às medicações mielossupressoras. Em consequência do potencial de receber maiores doses ou um número maior destas medicações com a terapia com filgrastim, o paciente pode estar em risco maior de desenvolver trombocitopenia e anemia. O monitoramento regular do hemograma é recomendado (vide acima).

Infecções e malignidades que causam mielossupressão

A neutropenia pode ocorrer devido a infecções oportunistas que infiltram a medula óssea, como o complexo *Mycobacterium avium*, ou malignidades, como linfoma. Em pacientes com infecções que infiltram a medula óssea ou malignidade conhecidas, considerar a terapia apropriada para o

tratamento da condição de base, além da administração de filgrastim para o tratamento de neutropenia. Os efeitos de filgrastim na neutropenia devido à infecção que infiltra a medula óssea ou malignidade ainda não foram bem estabelecidos.

Todos os pacientes

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

Zarzio[®] contém sorbitol como excipiente na concentração. É improvável que, como consequência do tratamento com **Zarzio**[®] em monoterapia, seja administrado sorbitol suficiente para resultar em toxicidade clinicamente relevante em pacientes afetados. No entanto, em casos de intolerância hereditária à frutose (HFI) aconselha-se cautela.

Para melhorar a rastreabilidade dos fatores de estimuladores de colônia de granulócitos (G-CSFs), o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registrado no arquivo do paciente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Zarzio[®] pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Tonturas podem ocorrer após a administração de **Zarzio**[®] (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Gravidez

Há quantidade limitada ou inexistente de dados a partir do uso de filgrastim em gestantes. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. Uma incidência aumentada de perda de embrião foi observada em coelhos em múltiplos altos da exposição clínica e na presença de toxicidade materna (vide “Segurança pré-clínica”). Há relatos na literatura em que a passagem transplacentária de filgrastim em gestantes tem sido demonstrada.

Zarzio[®] não é recomendado durante a gravidez.

Lactação

É desconhecido se filgrastim/metabólitos são excretados no leite materno. Um risco aos recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. A decisão deve ser feita sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster-se do tratamento com **Zarzio**[®], levando em consideração o benefício de amamentar a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

O filgrastim não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos machos ou fêmeas (vide “Segurança pré-clínica”).

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A segurança e a eficácia do **Zarzio**[®], administrado no mesmo dia da quimioterapia citotóxica mielossupressora, não foram estabelecidas. Considerando a sensibilidade das células mieloides de

rápida divisão à quimioterapia citotóxica mielossupressora, o uso de **Zarzio**[®] não é recomendado no período de 24 horas antes até 24 horas subsequentes à quimioterapia.

Evidência preliminar a partir de um número pequeno de pacientes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluorouracil indica que a severidade da neutropenia pode ser exacerbada. Possíveis interações com outros fatores de crescimento hematopoiéticos e citocinas não foram ainda investigados.

Lítio

O potencial de interação farmacodinâmica com lítio, que também promove a liberação de neutrófilos, não foi especificamente pesquisado. Não há evidência de que essa interação possa ser prejudicial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Soluções diluídas de **Zarzio**[®] não devem ser preparadas mais de 24 horas antes da administração e devem ser armazenadas sob refrigeração de 2°C a 8°C.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

Guarde-o em sua embalagem original.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com **Zarzio**[®] deve ser apenas administrado em colaboração com um centro oncológico que possui experiência no tratamento com G-CSF e hematologia e que apresenta instalações diagnósticas necessárias. Os procedimentos de mobilização e aférese devem ser realizados em colaboração com um centro de oncologia-hematologia com experiência aceitável neste campo e no qual o monitoramento das células progenitoras hematopoiéticas possa ser realizado de forma correta.

Zarzio[®] deve ser administrado em injeção subcutânea diária ou em infusão intravenosa diária diluída (vide item “Instruções para diluição”).

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada quanto à presença de partículas visíveis. Deve ser injetada apenas se a solução estiver límpida e incolor. Evite agitar vigorosamente. **Zarzio**[®] é indicado para uso único.

Instruções para Diluição

Se necessário, **Zarzio**[®] pode ser diluído em solução glicosada a 5%. Diluições a uma concentração final inferior a 0,2 MU/mL (2 µg/mL) não são recomendadas em nenhuma eventualidade.

Para aqueles pacientes tratados com **Zarzio**[®] diluído a uma concentração inferior a 1,5 MU/mL (15 µg/mL), deve-se adicionar albumina sérica humana até a concentração de 2 mg/mL. Por exemplo, para o volume de injeção final de 20 mL, doses totais de **Zarzio**[®] inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas com 0,2 mL de 20% de solução de albumina humana.

Incompatibilidades

Zarzio[®] não deve ser diluído em soluções salinas (soro fisiológico).

Zarzio[®] diluído pode ser adsorvido em materiais plásticos ou vidros. Contudo, quando diluído corretamente, **Zarzio**[®] é compatível com vidro e uma variedade de materiais plásticos, incluindo PVC, poliolefina (copolímero do polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Este produto medicinal não deve ser misturado com outros produtos, exceto aqueles mencionados em “Instruções para diluição”.

POSOLOGIA

Quimioterapia citotóxica estabelecida

A dose recomendada de **Zarzio**[®] é de 0,5 MU/kg/dia (5 µg/kg/dia). A primeira dose de **Zarzio**[®] não deve ser administrada em menos de 24 horas após a quimioterapia citotóxica. Nos ensaios clínicos randomizados, foi utilizada uma dose subcutânea de 230 µg/m²/dia (4,0 a 8,4 µg/kg/dia). A administração diária do **Zarzio**[®] deve continuar até que o limiar neutrofílico esperado seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos volte ao seu valor normal. Após a quimioterapia estabelecida para os tumores sólidos, linfomas e leucemia linfóide, espera-se que a duração do tratamento necessário para atingir estes critérios seja no máximo de 14 dias. Após o tratamento de indução e consolidação para a leucemia mieloide aguda, a duração do tratamento poderá ser substancialmente superior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e plano de tratamentos da quimioterapia citotóxica utilizada.

Nos pacientes em quimioterapia citotóxica, observa-se um aumento transitório nas contagens de neutrófilos, normalmente 1 a 2 dias após o início do tratamento com **Zarzio**[®]. No entanto, para uma resposta terapêutica mantida, o tratamento com **Zarzio**[®] não deve ser interrompido antes a contagem de neutrófilos tenha voltado aos valores normais. Não é recomendada uma interrupção prematura do tratamento com **Zarzio**[®], antes de atingido o limiar neutrofílico esperado.

Modo de administração

Zarzio[®] pode ser administrado na forma de uma injeção subcutânea diária ou por infusão intravenosa diária, diluído em solução glicosada a 5% administrada durante 30 minutos (vide “Instruções para diluição”). Na maior parte dos casos prefere-se a via subcutânea. 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 para a administração de doses múltiplas não é clara. A escolha da via de administração deve depender das circunstâncias clínicas individuais.

Pacientes tratados com terapia mieloablativa seguida de transplante da medula óssea

A dose inicial recomendada de **Zarzio**[®] é de 1,0 MU/kg/dia (10 µg/kg/dia). A primeira dose de **Zarzio**[®] deve ser administrada pelo menos 24 horas após a quimioterapia citotóxica e pelo menos 24 horas após infusão da medula óssea.

Assim que o limiar neutrofílico seja ultrapassado, a dose diária de **Zarzio®** deve ser titulada de acordo com a resposta neutrofílica, como se segue:

Tabela 2. Ajuste de dose de **Zarzio®** de acordo com a resposta neutrofílica.

Contagem de neutrófilos	Ajuste da dose de Zarzio®
>1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 dias consecutivos	Reduzir para 0,5 MU/kg/dia (5 µg/kg/dia)
Depois, se a CAN se mantiver >1,0 x 10 ⁹ /L durante mais 3 dias consecutivos	Descontinuar o tratamento com Zarzio®
Se a CAN diminuir para <1,0 x 10 ⁹ /L durante o período de tratamento, a dose de Zarzio® deve ser novamente aumentada de acordo com os passos acima descritos.	

CAN = contagem absoluta de neutrófilos

Modo de administração

Zarzio® pode ser administrado como uma infusão intravenosa de 30 minutos ou 24 horas, ou ainda administrado por infusão subcutânea contínua durante 24 horas. **Zarzio®** deve ser diluído em 20 mL de solução glicosada a 5% (ver item “Intruções para Diluição”)

Idosos

Estudos clínicos com filgrastim incluíram número pequeno de pacientes idosos, mas estudos especiais não foram realizados nesse grupo, portanto, recomendações de dosagem específica não podem ser feitas.

Doentes com insuficiência renal ou hepática

Os estudos realizados com o filgrastim em doentes com insuficiência renal ou hepática graves demonstram que nestes, os perfis farmacocinético e farmacodinâmico de filgrastim são semelhantes ao observado em indivíduos saudáveis. Nestas circunstâncias não é necessário um ajuste da dose de **Zarzio®**.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com filgrastim incluem: reação anafilática, eventos adversos pulmonares sérios (incluindo pneumonia intersticial e SARA), síndrome do extravasamento capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplênica, transformação para síndrome mielodisplásica ou leucemia em pacientes com SCN, GvHD em pacientes a receber transplante alogênico de medula óssea ou transplante de células progenitoras do sangue periférico, e crise de células falciformes em pacientes com doença falciforme.

As reações adversas mais comumente relatadas são pirexia, dor musculoesquelética (que inclui dor óssea, dor nas costas, artralgia, mialgia, dor nos membros, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, dor no pescoço), anemia, vômito e náusea. Em estudos clínicos em pacientes com câncer, dor musculoesquelética foi leve ou moderada em 10% e grave em 3% dos pacientes.

Resumo tabulado de reações adversas

Os dados nas tabelas abaixo descrevem as reações adversas relatadas a partir de estudos clínicos e relato espontâneo. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados na ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3. Resumo tabulado de reações adversas

Classe de sistema de órgão do MedDRA	Reações adversas				
	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1000 a <1/100)	Rara (≥1/10.000 a <1/1000)	Muito rara (<1/10.000)
Infecções e infestações		Sepse Bronquite Infecção do trato respiratório inferior Infecção do trato urinário			
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia ^e	Esplenomegalia ^a Hemoglobina diminuída ^e	Leucocitose ^a	Ruptura esplênica ^a Anemia falciforme com crise	
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade à droga ^a Doença do Enxerto <i>versus</i> Hospedeiro ^b	Reação anafilática	
Distúrbios de metabolismo e nutrição		Apetite reduzido ^e Lactato desidrogenase sérica aumentada	Hiperuricemia Ácido Úrico sanguíneo aumentado	Glicose sanguínea reduzida Pseudogota ^a (Condrocalcínose pirofosfato) Distúrbios do volume hídrico	
Distúrbios psiquiátricos		Insônia			
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia ^a	Tontura Hipoestesia Parestesia			
Distúrbios vasculares		Hipertensão Hipotensão	Doença veno-oclusiva ^d	Síndrome do extravasamento capilar ^a Aortite	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Hemoptise ^e Dispneia Tosse Dor orofaríngea ^a Epistaxe	Síndrome da angústia respiratória aguda ^a Insuficiência respiratória ^a Edema pulmonar ^a Pneumopatia intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a		

			Hemorragia pulmonar ^a Hipoxia		
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^a Vômito ^a Náusea ^a	Dor oral Constipação ^a			
Distúrbios hepatobiliares		Hepatomegalia Fosfatase alcalina sanguínea elevada	Aspartato aminotransferase elevada Gama glutamil transferase elevada		
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Erupção maculopapular	Síndrome de Sweet (dermatose neutrofilica febril aguda) Vasculite cutânea ^a	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Dor músculo-esquelética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação da artrite reumatoide	
Distúrbios renais e urinários		Disúria Hematúria	Proteinúria	Anormalidade na urina, Glomerulonefrite	
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Fadiga ^a Inflamação da mucosa ^a Pirexia	Dor torácica ^a Dor ^a Astenia ^a Mal-estar ^c Edema periférico ^c	Reação no local da injeção		
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento		Reação de Transfusão ^e			

^aVide “Descrição das reações adversas selecionadas”.

^bHouve relatos de GvHD e fatalidades em pacientes após o transplante de medula óssea alogênico (vide “Descrição das reações adversas selecionadas”).

^cInclui dor óssea, dor nas costas, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, dor no pescoço.

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

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Reações do tipo hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão que ocorrem no tratamento inicial ou subsequente, têm sido relatadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. No geral, os relatos foram mais comuns após administração IV. Em alguns casos, os sintomas foram recorrentes com a reintrodução, sugerindo uma relação causal. Filgrastim deve ser descontinuado permanentemente em pacientes que apresentam reação alérgica grave.

Eventos adversos pulmonares

Nos estudos clínicos e período de pós-comercialização, efeitos adversos, incluindo pneumopatia intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar têm sido relatados em alguns casos com um resultado de insuficiência respiratória ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), que podem ser fatais (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Esplenomegalia e ruptura esplênica

Casos de esplenomegalia e ruptura esplênica foram incomumente relatados em doadores saudáveis e pacientes após a administração de filgrastim. Alguns casos de ruptura esplênica foram fatais (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Síndrome do extravasamento capilar

Casos de síndrome de extravasamento capilar têm sido relatados no período de pós-comercialização com o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos. Estes têm ocorrido geralmente em pacientes com doenças malignas avançadas, sepse, tomando múltiplas medicações quimioterápicas e submetidas à aférese (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Vasculite cutânea

No contexto pós-comercialização, vasculite cutânea tem sido relatada em pacientes tratados com filgrastim. O mecanismo da vasculite em pacientes que recebem filgrastim é desconhecido. A frequência é estimada como incomum a partir de dados de estudos clínicos.

Leucocitose

Leucocitose ($WBC > 50 \times 10^9/L$) foi observada em 41% dos doadores e trombocitopenia temporária (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) após filgrastim e leucaférese foi observada em 35% dos doadores (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Síndrome de Sweet

Casos de Síndrome de Sweet (dermatose febril aguda) têm sido relatados em pacientes com câncer tratados com filgrastim.

Pseudogota (condrocalcinose pirofosfato)

Pseudogota (condrocalcinose pirofosfato) foi relatada em pacientes com câncer tratados com filgrastim.

GvHD

Houve relatos de GvHD e fatalidades em pacientes que recebem G-CSF após transplante alogênico de medula óssea (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

População pediátrica

Dados de estudos clínicos em pacientes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim é similar em adultos e crianças recebendo quimioterapia citotóxica sugerindo que não há diferenças relacionadas com a idade na farmacocinética de filgrastim. O único evento adverso consistentemente relatado foi dor musculoesquelética, o que não é diferente da experiência na população adulta.

Não há dados suficientes para avaliar melhor o uso de filgrastim em pacientes pediátricos.

Outras populações especiais

Uso geriátrico

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

Pacientes pediátricos com SCN

Casos de diminuição de densidade óssea e osteoporose têm sido relatados em pacientes pediátricos com neutropenia crônica grave que recebem tratamento crônico com filgrastim.

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

Os efeitos de doses excessivas de **Zarzio**[®] não foram estabelecidos.

A descontinuação da terapêutica com **Zarzio**[®], em geral, resulta na queda de 50% dos neutrófilos circulantes em 1 a 2 dias, com retorno aos níveis normais em 1 a 7 dias.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Reg. M.S.: 1.0047.0598

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (05/07/2019)

Fabricado e Embalado por:

IDT Biologika GmbH

Dessau-Rosslau - Alemanha

ou

Embalado por:

Sandoz GmbH - BP Schafftenau

Langkampfen - Àustria

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda

Rua. Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1920 Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

