

Fiprima
(filgrastim)

Bula para profissional de saúde

Solução Injetável

30 MU/0,5 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fiprima
filgrastim (G-CSF)

Fator estimulador de colônias de granulócitos (glóbulos brancos ou leucócitos) humanos

APRESENTAÇÃO:

Solução Injetável 30 MU/0,5 mL: embalagem com 6 seringas preenchidas com dispositivo de segurança com 0,5 mL de solução injetável contendo 30 milhões de unidades (MU) ou 300 µg de filgrastim (G-CSF).

VIA INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém:

filgrastim.....30 MU (300 µg)
excipientes* q.s.p. 0,5 mL

*Excipientes: ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, sorbitol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fiprima (filgrastim) está indicado para redução da duração da neutropenia e da incidência da neutropenia febril em pacientes com neoplasias não mieloides tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida.

Fiprima (filgrastim) está indicado para redução da duração da neutropenia e suas sequelas clínicas em pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Realizou-se um estudo de fase III, de não inferioridade, randomizado, multicêntrico e aberto, em pacientes portadoras de câncer de mama com indicação de quimioterapia em dose plena (esquemas TAC: docetaxel 75 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m²; ou AT: docetaxel 75 mg/m² e doxorubicina 60 mg/m²). O desfecho primário foi taxa de neutropenia de grau 4 após o primeiro ciclo de quimioterapia. Os desfechos secundários foram taxa de neutropenia febril, taxa de neutropenia de qualquer grau, duração da neutropenia de grau 4, frequência de eventos adversos e de alterações laboratoriais.

A análise primária de eficácia demonstrou a não inferioridade de Fiprima (filgrastim) em relação ao produto biológico comparador¹. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à taxa de neutropenia de grau 4 após o primeiro ciclo de quimioterapia. A incidência da neutropenia de grau 4 foi de 51,16% no grupo que recebeu Fiprima (filgrastim) e de 51,19% no grupo que recebeu o produto biológico comparador¹ ($p=0,9971$).

A contagem do número de leucócitos feita entre o primeiro e o décimo dia do estudo demonstra a evolução do comportamento leucocitário. A curva de recuperação dos neutrófilos pode ser visualizada no gráfico da Figura 1.

Em relação aos desfechos secundários e à análise de segurança, os dois tratamentos do estudo mostraram-se semelhantes.

A taxa de neutropenia febril foi definida como a razão entre o número de pacientes que apresentaram neutropenia febril e o número total de pacientes em cada grupo do estudo. A taxa de neutropenia febril foi de 3,67% no grupo que recebeu Fiprima (filgrastim) e de 2,78% no grupo que recebeu o produto biológico comparador¹ ($p=0,710$).

A taxa de neutropenia de qualquer grau foi definida como a razão entre o número de pacientes que apresentaram neutropenia de qualquer grau [1 a 5] e o número total de pacientes em cada grupo do estudo. A taxa de neutropenia de qualquer grau foi de 90,8% no grupo que recebeu Fiprima (filgrastim) e de 86,1% no grupo que recebeu o produto biológico comparador¹ ($p=0,2768$).

A comparação dos dois grupos de tratamento em relação à duração da neutropenia de grau 4 não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a duração da neutropenia e a filgrastima utilizada ($p=0,5436$). Considerando duração de neutropenia até 2 dias, a taxa de duração da neutropenia de grau 4 foi de 89,1% no grupo que recebeu Fiprima (filgrastim) e de 92,9% no grupo que recebeu o produto biológico comparador¹. Na análise da taxa de duração da neutropenia de grau 4 entre 2 e 4 dias, os números foram 10,9% no grupo que recebeu Fiprima (filgrastim) e de 7,1% no grupo que recebeu o produto biológico comparador¹.

Na população de segurança, 206 pacientes tiveram registro de evento adverso leve e moderado durante o estudo, sendo 94,4% do braço Fiprima (filgrastim) e 95,5% no grupo que recebeu o produto biológico comparador¹. Os registros de

neutropenia não foram contabilizados como eventos adversos, uma vez que neutropenia era desfecho do estudo e foi, portanto, analisada separadamente nas análises de eficácia.

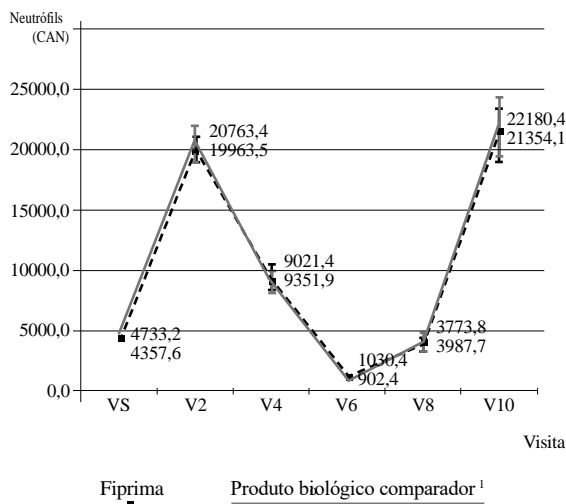


Figura 1: Perfis médios (\pm DP) da contagem absoluta de neutrófilos (CAN) em resposta a administração subcutânea do produto biológico comparador¹ e Fiprima (Eurofarma) durante o primeiro ciclo de quimioterapia em pacientes com câncer de mama.

Referência: Estudo de Fase III de Não-Inferioridade Comparando Duas Preparações de Filgrastima na Prevenção de Neutropenia Induzida por Quimioterapia em Câncer de Mama. Dados internos.

¹Produto biológico comparador (medicamento comparador) - Granulokine[®] fabricado por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., registrado na ANVISA sob n^o 1.0100.0541.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é uma glicoproteína que regula a produção e liberação dos neutrófilos funcionais da medula óssea. Filgrastim (r-metHuG-CSF), a substância ativa de Fiprima (filgrastim), é a proteína G-CSF recombinante humana altamente purificada, não-glicosilada, produzida em laboratório através de uma cepa de *Escherichia coli* manipulada geneticamente mediante a inclusão de um gene para o fator estimulador de colônias de granulócitos. Filgrastim provoca aumento evidente na contagem de neutrófilos no sangue periférico em vinte e quatro horas, com elevações mínimas dos monócitos. Em alguns pacientes com neutropenia crônica severa, pode induzir um leve aumento no número de eosinófilos e basófilos circulantes e, alguns destes pacientes podem também apresentar eosinofilia ou basofilia anterior ao tratamento. O aumento da contagem dos neutrófilos é dose-dependente na dose recomendada. Os neutrófilos produzidos em resposta à filgrastim apresentam função normal ou aumentada como demonstrado em testes de função quimiotática e fagocitária.

Farmacocinética

Após administração subcutânea, filgrastim é rapidamente absorvido e o pico da concentração sérica é atingido de 2 a 8 horas após a aplicação. A meia-vida de eliminação após administração intravenosa ou subcutânea é de, normalmente, 2 e 4 horas. Depuração e meia-vida são dependentes da dose e da contagem de neutrófilos.

Quando a depuração mediada por neutrófilos está saturada por concentrações elevadas de filgrastim ou diminuída pela neutropenia, a via da depuração linear predomina, e a farmacocinética parece linear. A biodisponibilidade absoluta após administração de filgrastim via subcutânea é estimada em 62% para uma dose de 375 μ g e 72% para uma dose de 750 μ g. Após descontinuação da dose, concentrações de filgrastim diminuem até chegarem a concentrações endógenas dentro de 24 horas.

Diminuição na concentração sérica de filgrastim é evidenciada depois de aplicações múltiplas em pacientes saudáveis e em pacientes com câncer, antes de quimioterapia. Este aumento da depuração de filgrastim é dose dependente e a magnitude do aumento parece estar intimamente relacionada ao grau de neutrofilia nos receptores, o que é consistente ao aumento da depuração de neutrófilos pelo aumento de sua quantidade. Em pacientes recebendo filgrastim após quimioterapia, a concentração sérica é mantida em um platô até o princípio da recuperação do número de neutrófilos.

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica do filgrastim, seja administrado por via intravenosa ou subcutânea. Após administração subcutânea das doses recomendadas, concentrações séricas acima de 10 ng/mL foram mantidas por 8 a 16 horas, com picos séricos de concentração de 118 ng/mL. O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 mL/kg.

O *clearance* do Fiprima (filgrastim) tem mostrado seguir a farmacocinética de primeira ordem após administração

subcutânea e intravenosa. A meia-vida de eliminação sérica de filgrastim é de aproximadamente 3,5 horas com uma taxa de *clearance* de aproximadamente 0,6 mL/kg/min.

A infusão contínua de filgrastim por um período de até 28 dias, em pacientes recuperando-se de transplante autólogo de medula óssea, não resultou em evidência de acúmulo da droga e as meias-vidas de eliminação foram comparáveis. Há uma correlação linear positiva entre a dose e concentração sérica de filgrastim, independente se administrado via intravenosa ou subcutânea. Após a administração subcutânea nas doses recomendadas, as concentrações séricas foram mantidas acima de 10 ng/mL por 8 a 16 horas. O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 mL/kg

Segurança pré-clínica:

Carcinogenicidade

O potencial de carcinogenicidade de Fiprima (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.

O filgrastim foi estudado em estudos de toxicidade de doses repetidas de até 1 ano de duração, que revelaram alterações atribuíveis às ações farmacológicas esperadas, incluindo aumentos nos leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiese extramedular e aumento esplênico. Estas alterações foram todas revertidas após a descontinuação do tratamento.

Comprometimento da fertilidade

Não foi observado efeito de filgrastim sobre a fertilidade de ratos (machos ou fêmeas) nem sobre a gravidez em doses até 500 µg/kg.

Teratogenicidade

Efeitos de filgrastim no desenvolvimento pré-natal têm sido estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa (80 mcg/kg/dia) de filgrastim em coelhos durante o período de organogênese foi matematicamente tóxica e foram observados aumento de aborto espontâneo, perda pós-implantação e diminuição do tamanho médio da ninhada viva e peso corporal.

Com base nos dados relatados para outro produto de filgrastim similar ao produto biológico comparador GRANULOKINE, achados comparáveis e aumento das malformações fetais foram observados com 100 mcg/kg/dia, uma dose matematicamente tóxica que correspondeu à exposição sistêmica de aproximadamente 50 a 90 vezes as exposições observadas em pacientes tratados com a dose clínica de 5 mcg/kg/dia. O nível de observação sem efeito adverso para a toxicidade embriofetal neste estudo foi 10 mcg/kg/dia, que correspondeu a uma exposição sistêmica de aproximadamente 3 a 5 vezes as exposições observadas em pacientes tratados com a dose clínica.

Em ratas prenhas, nenhuma toxicidade materna ou fetal foi observada em doses de até 575 mcg/kg/dia. Filhotes de ratas que receberam filgrastim durante os períodos pré-natal e de lactação exibiram um atraso na diferenciação externa e retardamento do crescimento (≥ 20 mcg/kg/dia) e taxa de sobrevivência ligeiramente reduzida (100 mcg/kg/dia).

Toxicidade aguda

Fiprima (filgrastim) foi submetido a testes de toxicidade aguda. O objetivo do estudo foi obter informações sobre possíveis efeitos adversos do Fiprima (filgrastim) administrado em dose aguda (10 vezes maior que a maior dose usada para humanos) em duas vias, subcutânea e endovenosa. Foram usados 48 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*). A administração não causou morte em nenhum dos animais e não foram observadas alterações macroscópicas ou histológicas.

Dois estudos de toxicidade crônica foram realizados. Os resultados confirmaram a segurança do Fiprima (filgrastim) em concentrações até 100 vezes maiores que as doses clínicas. A atividade dos neutrófilos produzidos pelo Fiprima (filgrastim) se mostrou normal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fiprima (filgrastim) não deve ser administrado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao produto ou aos seus componentes.

Fiprima (filgrastim) não deve ser administrado em pacientes portadores de neutropenia congênita grave (Síndrome de Kostman) com citogenética anormal.

Fiprima (filgrastim) não deve ser utilizado para aumentar a dose de terapia citotóxica além do regime estabelecido.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

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

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 Fiprima (filgrastim). Descontinuar permanentemente Fiprima (filgrastim) em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar Fiprima (filgrastim) 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). Fiprima (filgrastim) 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 Fiprima (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 Fiprima (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 semelhantes podem ser observados em algumas células não mieloides *in vitro*.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crônica

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

Filgrastim não está indicado para uso nestas condições. Atenção particular deve ser tomada para distinguir o diagnóstico de transformação de blastos da leucemia mieloide crônica a partir da leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Em virtude da existência limitada de dados de eficácia e segurança em pacientes com LMA secundária, Fiprima (filgrastim) deve ser administrado com cautela nesses pacientes. A segurança e a eficácia da administração de Fiprima (filgrastim) em pacientes com LMA *de novo*, com idade < 55 anos e citogenética favorável [t(8;21), t(15;17) e inv(16)] não foram estabelecidas.

Trombocitopenia

Trombocitopenia foi frequentemente relatada em pacientes recebendo filgrastim. Contagens de plaquetas devem ser monitoradas rigorosamente, especialmente durante as primeiras semanas da terapia com Fiprima (filgrastim). Consideração deve ser dada até descontinuação intermitente ou diminuição da dose de Fiprima (filgrastim) em pacientes que desenvolvem

trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$).

Em pacientes recebendo quimioterapia citotóxica

Leucocitose

Contagens de leucócitos de $100 \times 10^9/L$ ou maiores foram observadas em menos de 5% dos pacientes com câncer que receberam Fiprima (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 Fiprima (filgrastim). Se as contagens de leucócitos excederem $50 \times 10^9/L$ após o nadir esperado, Fiprima (filgrastim) deve ser descontinuado imediatamente. Quando administrado para mobilização de células progenitoras do sangue periférico (PBPC), Fiprima (filgrastim) deve ser descontinuado ou sua dose deve ser reduzida se as contagens de leucócitos aumentarem para $> 70 \times 10^9/L$.

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 Fiprima (filgrastim) em pacientes com traço falciforme ou anemia falciforme. Os médicos devem ter cautela ao prescrever Fiprima (filgrastim) 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 Fiprima (filgrastim) por mais de 6 meses.

Advertências e precauções especiais em pacientes com câncer

Fiprima (filgrastim) não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica além dos regimes de dose estabelecidos.

Riscos associados com ~~altas doses~~ doses elevadas de quimioterapia

Cuidado especial deve ser tomado ao se tratar pacientes com quimioterapia de altas doses visto que uma melhor resolução tumoral não tem sido demonstrada; doses altas de agentes quimioterápicos podem levar a um 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 Fiprima (filgrastim) isolado não exclui a possibilidade de trombocitopenia e anemia pela quimioterapia mielossupressora. Nestes pacientes, devido à possibilidade de receberem doses mais altas de quimioterapia (por exemplo, doses completas do esquema prescrito), existe maior risco de trombocitopenia e anemia. É recomendado monitoramento periódico do hematócrito e da contagem de plaquetas. Cautela especial deve ser adotada quando da administração de quimioterápicos, conhecidamente trombocitopênicos isolados ou em associação.

O uso de PBPCs mobilizados pelo Fiprima (filgrastim) mostrou reduzir a profundidade e a duração da trombocitopenia após quimioterapia mielossupressora ou mieloablativa.

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda em pacientes com câncer de mama e pulmão

No cenário de estudo observacional pós-comercialização, a síndrome mielodisplásica (SMD) e a leucemia mieloide aguda (LMA) foram associadas ao uso de pegfilgrastim, um medicamento alternativo de G-CSF, em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes com câncer de mama e pulmão. Uma associação semelhante entre filgrastim e SMD/LMA não foi observada. Entretanto, pacientes com câncer de mama e pacientes com câncer de pulmão devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de SMD/LMA.

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos do Fiprima (filgrastim) em pacientes com redução substancial dos progenitores mieloides.

Filgrastim atua primariamente nos precursores neutrofílicos para exercer seu efeito no aumento do número dos neutrófilos. Portanto, em pacientes com redução de precursores (nos casos tratados com radioterapia extensa ou quimioterapia ou aqueles com infiltração na medula óssea por tumor) a resposta neutrofílica pode estar diminuída.

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.

Houve relatos de GvHD e fatalidades em pacientes que recebem G-CSF após transplante alogênico de medula óssea (ver “**REAÇÕES ADVERSAS**” e “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).

A atividade hematopoiética aumentada da medula óssea em resposta à terapia com fator de crescimento tem sido associada com exames ósseos anormais transitórios. Este fato deve ser considerado ao interpretar resultados de imagens ósseas.

Precauções especiais em pacientes submetidos à mobilização de PBPC

Mobilização

Não há comparações randomizadas prospectivamente dos dois métodos de mobilização recomendados (Fiprima (filgrastim) isolado, ou em combinação com quimioterapia mielossupressora) dentro da mesma população de pacientes. O grau de variação entre os pacientes individuais e entre os ensaios laboratoriais de células CD34+ implica que a comparação direta entre diferentes estudos é difícil. Portanto, é difícil recomendar um método ideal. A escolha do método de mobilização deve ser considerada em relação aos objetivos gerais do tratamento para um paciente individual.

Exposição anterior aos agentes citotóxicos

Pacientes que foram submetidos à terapia mielossupressora extensiva anterior podem não mostrar mobilização suficiente de PBPC para atingir a produção mínima recomendada ($\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34+/kg) ou aceleração da recuperação de plaquetas em mesmo grau.

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades particulares ao conjunto progenitor hematopoiético e pode afetar adversamente a mobilização de progenitor. Agentes como melfalano, carmustina (BCNU) e carboplatina, quando administrados por períodos prolongados antes de tentativas na mobilização de progenitores podem reduzir a produção de progenitor. No entanto, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU com Fiprima (filgrastim) mostrou ser eficaz para mobilização de progenitor. Quando um transplante de PBPC é previsto, é aconselhável planejar o procedimento de mobilização de células tronco logo no curso de tratamento do paciente. Deve-se ter atenção particular ao número de progenitores mobilizados em tais pacientes antes da administração da quimioterapia de alta dose. Se as produções são inadequadas, conforme medido pelos critérios acima, formas de tratamento alternativas que requerem o suporte de progenitor devem ser consideradas.

Avaliação da produção de células progenitoras

Ao avaliar o número de células progenitoras coletadas em pacientes tratados com Fiprima (filgrastim), deve-se ter atenção especial ao método de quantificação. Os resultados da análise de citometria de fluxo dos números de células CD34+ variam dependendo da metodologia precisa utilizada e recomendações dos números com base em estudos de outros laboratórios precisam ser interpretadas com cautela.

A análise estatística da relação entre o número de células CD34+reinfundidas e a taxa de recuperação de plaquetas após a quimioterapia de alta dose indicam uma relação complexa, porém contínua.

A recomendação de uma produção mínima de $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34+/kg é baseada na experiência publicada resultando na reconstituição hematológica adequada. Produções superiores desta recomendação parecem estar correlacionadas com uma recuperação mais rápida e aquelas abaixo com recuperação mais lenta.

Precauções especiais em doadores normais submetidos à mobilização de PBPC

A mobilização de PBPC não proporciona um benefício clínico direto aos doadores normais e só deve ser considerada para fins de transplante alogênico de células-tronco.

A mobilização de PBPC deve ser considerada apenas em doadores que atendem aos critérios de elegibilidade clínica e laboratorial normais para doação de célula tronco com atenção especial aos valores hematológicos e doença infecciosa.

A segurança e eficácia de Fiprima (filgrastim) não foram avaliadas em doadores normais < 16 anos ou > 60 anos. Trombocitopenia temporária (plaquetas < $100 \times 10^9/L$) após a administração de filgrastim e leucaférese foi observada em 35% dos indivíduos estudados. Entre eles, dois casos de plaquetas < $50 \times 10^9/L$ foram relatados e atribuídos ao procedimento de leucaférese.

Se mais de uma leucaférese for necessária, deve-se ter atenção em particular aos doadores com plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ antes da leucaférese; em geral, a aférese não deve ser realizada se as plaquetas forem $< 75 \times 10^9/L$.

Leucaférese não deve ser realizada em doadores que tomam anticoagulantes ou que apresentam problemas conhecidos na hemostasia.

Doadores que recebem G-CSFs para mobilização de PBPC devem ser monitorados até que os índices hematológicos retornem ao normal.

Anormalidades citogenéticas transitórias têm sido observadas em doadores normais após o uso de G-CSF. A significância destas alterações é desconhecida. Mesmo assim, um risco de promoção de um clone mielóide maligno não pode ser excluído. É recomendado que o centro de aférese realize um registro sistemático e rastreamento dos doadores de células-tronco por pelo menos 10 anos para garantir o monitoramento da segurança a longo prazo.

Precauções especiais em receptores de PBPCs alogênicos mobilizados com Fiprima (filgrastim)

Dados atuais indicam que interações imunológicas entre o enxerto de PBPC alogênico e o receptor podem estar associadas a um risco aumentado de GvHD aguda e crônica em comparados com o transplante de medula óssea.

Precauções especiais em pacientes com neutropenia crônica grave (SCN)

Fiprima (filgrastim) 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 mielóides, 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 mielóide. 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 Fiprima (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 Fiprima (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 de neutrófilos absolutos (ANC) deve ser monitorada rigorosamente, especialmente durante as primeiras semanas do tratamento com Fiprima (filgrastim). Alguns pacientes podem responder muito rapidamente e com um aumento considerável na contagem de neutrófilos à dose inicial de Fiprima (filgrastim). É recomendado que ANC seja medida diariamente nos primeiros 2 a 3 dias da administração de Fiprima (filgrastim). Depois disso, é recomendado que a ANC 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 Fiprima (filgrastim), pode haver grandes oscilações na ANC dos pacientes ao longo do tempo. Para determinar a ANC mínima ou nadir, é recomendado que amostras de sangue sejam coletadas para medição de ANC imediatamente antes de qualquer administração agendada com Fiprima (filgrastim).

Risco associado a doses elevadas de medicações mielossupressoras

O tratamento com Fiprima (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 Fiprima (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 Fiprima (filgrastim) para o tratamento de neutropenia. Os efeitos de Fiprima (filgrastim) na neutropenia devido à infecção que infiltra a medula óssea ou malignidade ainda não foram bem estabelecidos.

Todos os pacientes

Fiprima (filgrastim) contém sorbitol. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem utilizar este medicamento.

Fiprima (filgrastim) contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 0,6 mg/mL (seringa preenchida), sendo assim, essencialmente livre sódio.

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.

Não foram realizados estudos com Fiprima (filgrastim) em pacientes com prejuízo severo das funções hepática e renal. Portanto, seu uso em pacientes destes grupos pode não ser recomendado.

Uso em idosos

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

Uso em crianças

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Fiprima (filgrastim) em crianças.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Fiprima (filgrastim) pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Tonturas podem ocorrer após a administração de Fiprima (filgrastim) (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.

Fiprima (filgrastim) 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 Fiprima (filgrastim), 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**”).

Até o momento, não há informações de que Fiprima (filgrastim) possa causar *doping*.

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 eficácia de Fiprima (filgrastim) administrado no mesmo dia da quimioterapia citotóxica mielossupressora não foram estabelecidas.

Tendo em vista a sensibilidade das células mieloides de rápida divisão à quimioterapia citotóxica mielossupressora, o uso de Fiprima (filgrastim) 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. Não foram investigadas possíveis interações de filgrastim com outros fatores de crescimento hematopoiéticos e com citocinas.

Lítio

Considerando que o lítio promove a liberação de neutrófilos, seu uso pode potencializar o efeito de Fiprima (filgrastim). Embora esta interação não tenha sido formalmente investigada, não há evidências de que seja prejudicial.

A atividade hematopoiética aumentada da medula óssea em resposta à terapia com fator de crescimento tem sido associada a alterações temporárias de imagens ósseas, o que deve ser considerado na interpretação dos resultados de exames de imagem.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fiprima (filgrastim) deve ser armazenado sob refrigeração, entre 2°C e 8°C e protegido da luz. O produto deve ser mantido sempre dentro de sua embalagem secundária até o momento do uso.

Fiprima (filgrastim) não pode ser congelado (temperatura de congelamento do produto: -11°C).

Após diluição, manter sob refrigeração entre 2°C e 8°C por até 24 horas. Soluções diluídas de Fiprima (filgrastim) não devem ser preparadas mais de 24 horas antes da administração.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Fiprima (filgrastim) é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Qualquer medicamento ou resíduo não utilizado(s) deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Fiprima (filgrastim) deve ser administrado em injeção subcutânea diária ou em infusão intravenosa diária diluída (vide item “diluição”).

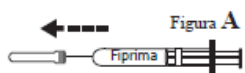
Antes da administração, a solução deve ser inspecionada quanto à presença de partículas visíveis.

A solução deve ser injetada apenas se estiver incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis. Evite agitar vigorosamente.




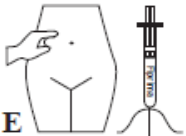
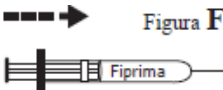
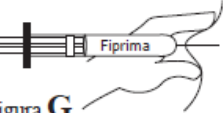
Fiprima (filgrastim) em seringa preenchida é para uso único.

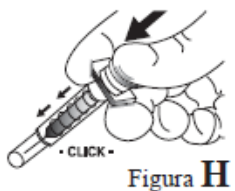
Para administração do Fiprima (filgrastim) pela via subcutânea, deve-se seguir as instruções de uso mencionadas abaixo.

1. Antes de administrar Fiprima (filgrastim), confira a embalagem com a prescrição do médico.



2. Retire a capa protetora da agulha (figura A).

 <p>Figura B</p>	<p>3. A seringa já está pronta para uso. Observe que existe uma pequena bolha de gás dentro da seringa. Este gás é inerte e esta bolha de gás não deve ser retirada de dentro da seringa. (Figura B). Uma gota pode aparecer na ponta da agulha. Caso isto ocorra, remova-a antes de injetar o medicamento. Para isso, aponte a agulha para baixo e dê batidas suaves no corpo da seringa.</p>
 <p>Figura C</p>	<p>4. Fiprima (filgrastim) deverá ser administrado, de preferência, com o paciente deitado (Figura C).</p>
 <p>Figura D</p>	<p>5. O local ideal para a injeção é no tecido subcutâneo do abdômen (altura da cintura, aproximadamente 5 cm do umbigo), alternando-se, a cada aplicação, o lado direito com o esquerdo (Figura D).</p>
 <p>Figura E</p>	<p>6. Deve-se proceder a limpeza do local da aplicação com algodão ou gaze embebidos em antisséptico (álcool 70%, por exemplo). A injeção subcutânea consiste na introdução da agulha verticalmente em todo o seu comprimento, na espessura de uma prega cutânea feita entre os dedos polegar e indicador no tecido subcutâneo do abdomen (Figura E).</p>
 <p>Figura F</p>	<p>7. Injete lentamente o conteúdo da seringa (Figura F).</p>
 <p>Figura G</p>	<p>8. Mantenha esta prega cutânea até o final da injeção (Figura G).</p>

	<p>9. Para acionar o mecanismo de segurança, após completar a injeção, deve-se retirar a seringa do local da aplicação e continuar empurrando o êmbolo até que o mecanismo de segurança automático seja ativado. O escudo de segurança irá cobrir automaticamente a agulha. O mecanismo de segurança será ativado quando a seringa estiver completamente vazia, e o êmbolo estiver pressionado até o limite (Figura H).</p>
<p>10. Ao final, faça discreta compressão local sem massagear.</p>	
<p>Depois de abertas, as seringas de Fiprima (filgrastim) devem ser utilizadas imediatamente. Se houver solução remanescente após o uso, descartá-la.</p>	

Descarte de seringas usadas

- Mantenha as seringas usadas fora do alcance e da visão de crianças.
- A seringa usada deve ser descartada de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico sobre como descartar seus medicamentos que não são mais necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.

DILUIÇÃO

Se necessário, Fiprima (filgrastim) pode ser diluído em solução glicosada a 5%.

Para aqueles pacientes tratados com Fiprima (filgrastim) diluído a uma concentração entre 0,5 MU/mL (5 µg/mL) e 1,5 MU/mL (15 µg/mL), deve-se adicionar albumina sérica humana para proteção da adsorção de materiais como plásticos até a concentração final de 2 mg/mL. Por exemplo, para o volume de injeção final de 20 mL, doses totais de Fiprima (filgrastim) inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas com 0,2 mL de solução de albumina humana a 20%.

Diluições a uma concentração final inferior a 5 µg/mL não são recomendadas em nenhuma eventualidade.

Incompatibilidades

Fiprima (filgrastim) não deve ser diluído em soluções salinas (soro fisiológico).

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

POSOLOGIA

Quimioterapia citotóxica estabelecida

A dose recomendada de Fiprima (filgrastim) é de 0,5 MU/kg/dia (5 µg/kg/dia). A primeira dose de Fiprima (filgrastim) não deve ser administrada em menos de 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

Fiprima (filgrastim) deve ser administrado em injeção subcutânea diária ou em infusão endovenosa diária, diluída em solução glicosada a 5%, durante 30 minutos (vide "Diluição").

A administração diária de Fiprima (filgrastim) deve continuar até que o nadir esperado de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem dos neutrófilos tenha retornado a valores normais. Espera-se que a duração do tratamento necessária para preencher estes critérios seja de até 14 dias, dependendo do tipo, dose e esquema quimioterápico citotóxico utilizados.

Em pacientes sob quimioterapia citotóxica, uma elevação transitória da contagem de neutrófilos é tipicamente observada 1 a 2 dias após iniciada a terapêutica com Fiprima (filgrastim). A descontinuação prematura da terapêutica com Fiprima (filgrastim), antes do período do nadir neutrofilico esperado, não é recomendada.

Pacientes tratados com terapia mieloablativa seguida de transplante da medula óssea

Posologia: A dose inicial recomendada de Fiprima (filgrastim) é de 1,0 MU/kg/dia (10 µg/kg/dia) administrada em 30 minutos ou 24 horas por infusão endovenosa, ou 1,0 MU/kg/dia (10 µg/kg/dia) administrada em 24 horas, de maneira contínua, por via subcutânea. Fiprima (filgrastim) deve ser diluído em 20 mL de solução glicosada a 5% (vide item "diluição").

A primeira dose de Fiprima (filgrastim) não deve ser administrada nas 24 horas seguintes à quimioterapia citotóxica, mas sim dentro das 24 horas após a infusão da medula óssea. A eficácia e a segurança da administração de Fiprima (filgrastim)

por mais de 28 dias ainda não foram estabelecidas.

Uma vez ultrapassado o nadir neutrofílico, a dose diária de Fiprima (filgrastim) deve ser titulada de acordo com a resposta neutrofílica, como segue:

Contagem de neutrófilos	Ajuste da dose de Fiprima (filgrastim)
> 1,0 x 10 ⁹ /L por 3 dias consecutivos	Reduzir para 0,5 MU/kg/dia
Se a CAN permanecer > 1,0 x 10 ⁹ /L por mais 3 dias consecutivos	Descontinuar Fiprima (filgrastim)

CAN = Contagem absoluta de neutrófilos.

Se a CAN diminuir para < 1,0 x 10⁹/L durante o período de tratamento, a dose de Fiprima (filgrastim) deve ser re-escalorada de acordo com as etapas acima.

Filgrastim tem demonstrado eficácia e boa tolerabilidade neste contexto em doses até 70 µg/kg/dia.

Instruções especiais de dosagens

Idosos

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

Pacientes com insuficiência hepática e renal

Não foram realizados estudos com Fiprima (filgrastim) em pacientes com prejuízo severo das funções hepática e renal. Portanto, seu uso em pacientes destes grupos pode não ser recomendado.

Uso em crianças

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Fiprima (filgrastim) em crianças.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

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

Classe de sistema e órgãos do MedDRA	Reações adversas				
	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muito raro (< 1/10.000)
Infecções e infestações		Sepse Bronquite Infecção do trato respiratório inferior Infecção do trato			

		urinário			
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Trombocitopenia Anemia ^c	Esplenomegalia ^a Hemoglobina diminuída ^c	Leucocitose ^a	Ruptura esplênica ^a Anemia falciforme com crise	
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade à droga ^a Doença de Enxerto contra Hospedeiro ^b	Reação anafilática	
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Apetite reduzido ^c Lactato desidrogenase sérica aumentada	Hiperuricemia Ácido Úrico sanguíneo aumentado	Glicose sanguínea reduzida Pseudogota ^a (Condrocalciose pirofosfato) Distúrbios do volume hídrico	
Distúrbios psiquiátricos		Insônia			
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça ^a	Tontura Hipoestesia Parestesia			
Distúrbios vasculares		Hipertensão Hipotensão	Doença veno-oclusiva ^d	Síndrome do extravasamento capilar ^a Aortite	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Hemoptisee Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^a Epistaxe	Síndrome da angústia respiratória aguda ^a Insuficiência respiratória ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia Pulmonar Pneumopatia intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a Hipóxia		
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^a Vômito ^a Náusea ^a	Dor oral Constipação ^c			
Distúrbios hepatobiliares		Hepatomegalia Fosfatase alcalina sanguínea elevada	Aspartato aminotransferase elevada Gama glutamil transferase elevada		
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Erupção maculo-papular	Vasculite cutânea ^a Síndrome de Sweet (dermatose)	

				neutrofílica febril aguda)	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação da artrite reumatoide	
Distúrbios renais e urinários		Disúria Hematúria	Proteinúria	Glomerulonefrite Anormalidade urinária	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga ^a Inflamação da mucosa ^a Pirexia	Dor torácica ^a Dor ^a Astenia ^a Mal-estar ^e Edema periférico ^e	Reação no local da injeção		
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento		Reação de Transfusão ^e			

^a Vide “**Descrição das reações adversas selecionadas**”.

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

^c Inclui dor óssea, dor nas costas, artralgia, mialgia, dor na extremidade, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, dor no pescoço.

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

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

Descrição de 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. Fiprima (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 Fiprima (filgrastim). O mecanismo da vasculite em pacientes que recebem Fiprima (filgrastim) é desconhecido. A frequência é estimada como incomum a partir de dados de estudos clínicos.

Leucocitose

Leucocitose (WBC > 50 x 10⁹/L) foi observada em 41% dos doadores e trombocitopenia temporária (plaquetas < 100 x 10⁹/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 Fiprima (filgrastim).

Pseudogota (condrocalcinose pirofosfato)

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

GvHD

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

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 Fiprima (filgrastim) em indivíduos geriátricos para outras indicações aprovadas de Fiprima (filgrastim).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os efeitos de doses excessivas de Fiprima (filgrastim) não foram estabelecidos.

Doses de até 138 µg/kg/dia de filgrastim foram administradas aos pacientes em estudos de transplante de medula óssea (BMT) sem efeitos tóxicos.

A descontinuação da terapêutica com Fiprima (filgrastim), em geral, resulta na queda de 50% dos neutrófilos circulantes em 1 a 2 dias, com retorno aos níveis normais em 1 a 7 dias.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1165

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

**Uso restrito a hospitais.
Venda sob prescrição médica.**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/08/2022.

Fabricado e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi – SP

CNPJ 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula – Fiprima

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Ver-sões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/01/2016	1131839/16-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP	Solução Injetável 30 UM/0,5 mL
22/04/2020	1232296/20-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/03/2019	0253754/19-1	1925 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto a Granel	23/03/2020	9: REAÇÕES ADVERSAS (VIGIMED) DIZERES LEGAIS	VPS	Solução Injetável 30 UM/0,5 mL
			20/03/2019	0253768/19-1	1940 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	23/03/2020			
25/03/2021	1153177/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução Injetável 30 UM/0,5 mL

02/07/2021	2566736/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. CARACTERÍSTI- CAS FARMACOLÓGI- CAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Solução Injetável 30 UM/0,5 mL
07/02/2022	0468481222	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/05/2021	1814633/21-3	11923 PRODUTOS BIOLÓGICOS – 36. Alteração da Descrição ou Composição do Produto Terminado - Moderada	07/02/2022	APRESENTAÇÃO DIZERES LEGAIS	VPS	Solução Injetável 30 UM/0,5 mL com 1 ou 6 seringas
Não aplicável	Não aplicável	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentação 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais	VPS	Solução Injetável 30 UM/0,5 mL com 1 ou 6 seringas