

Zarzio[®]

Bula do Paciente

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Solução injetável - 30 MU / 0,5 mL

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 E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém:

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

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Redução da duração da neutropenia (contagem baixa de neutrófilos, os glóbulos brancos que são responsáveis pela defesa do corpo contra infecções) e da incidência de neutropenia febril (infecções associadas a contagens baixas de neutrófilos) em pacientes tratados com quimioterapia para tumores malignos (com exceção da leucemia mieloide crônica e síndromes mielodisplásicas) e para redução da duração da neutropenia e em pacientes submetidos ao 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.

Zarzio® é indicado para a mobilização das células progenitoras do sangue periférico (PBPCs - Peripheral Blood Progenitor Cells).

Em pacientes, pediátricos ou adultos, com neutropenia congênita, cíclica ou idiopática grave com uma Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) de $\leq 0,5 \times 10^9/L$, e um histórico de infecções graves ou recorrentes, a administração crônica de **Zarzio®** é indicada para aumentar as contagens de neutrófilos e reduzir a incidência e duração de eventos relacionados à infecção.

Zarzio[®] é indicado para o tratamento de neutropenia persistente ($CAN \leq 1,0 \times 10^9/L$) em pacientes com infecção avançada por HIV, para reduzir o risco de infecções bacterianas quando outras opções para controlar a neutropenia são inapropriadas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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.

Zarzio[®], que contém r-metHuG-CSF (filgrastim), é uma glicoproteína que age na medula óssea regulando a produção e liberação dos neutrófilos. Os neutrófilos produzidos em resposta ao **Zarzio**[®] apresentam função normal ou aumentada. Após o término do tratamento com **Zarzio**[®], a quantidade de neutrófilos circulantes diminui cerca de 50% em 1 a 2 dias, e volta para níveis normais em 1 a 7 dias.

Estudos mostraram que o uso de filgrastim em pacientes em quimioterapia diminui a incidência, gravidade e duração da neutropenia e da neutropenia febril. O tratamento com filgrastim reduz significativamente a duração da neutropenia febril, o uso antibióticos e a hospitalização após a quimioterapia para tratamento de leucemia mielogênica aguda ou para o transplante de medula óssea.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve receber **Zarzio**[®] se tiver antecedente de hipersensibilidade conhecida ao filgrastim ou aos demais componentes.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Geral

Quimioterapia citotóxica estabelecida

Crescimento de células malignas

Filgrastim pode promover o crescimento de células da medula óssea *in vitro* (em experimentos em laboratório, com células isoladas e fora do organismo).

A segurança e a eficácia da administração de filgrastim em pacientes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielogênica crônica (tipos de doenças da medula óssea) não foram estabelecidas. Filgrastim não é indicado para usar nessas condições.

Precauções especiais em pacientes com câncer

Esplenomegalia (aumento do tamanho do baço)

Casos de esplenomegalia (aumento do tamanho do baço) e ruptura do baço foram relatados com pouca frequência após a administração de filgrastim. Alguns casos de ruptura do baço causaram morte do paciente. Se você estiver usando **Zarzio**[®] e apresentar dor na parte de cima ou no lado esquerdo do abdome, ou no ombro esquerdo, procure um médico para avaliar se existe aumento ou ruptura do baço.

Leucocitose (aumento na contagem de glóbulos brancos)

Aumento importante nas contagens dos glóbulos brancos foi observado em menos de 5% dos pacientes recebendo filgrastim em doses acima de 0,3 MU/kg/dia (3 µg/kg/dia). Nenhum efeito

indesejado diretamente atribuível a esse aumento foi relatado. Entretanto, em vista dos riscos potenciais associados, o exame de sangue deve ser realizado em intervalos regulares durante a terapia com filgrastim, e o médico vai interromper o tratamento caso a contagem de glóbulos brancos esteja muito elevada.

Riscos associados com altas doses de quimioterapia

Deve-se ter cuidado especial ao tratar pacientes com altas doses de quimioterapia, porque não foi demonstrada uma melhor resolução tumoral. Doses altas de quimioterapia podem levar ao aumento de toxicidade, incluindo efeitos no coração, pulmões, sistema nervoso e pele.

Zarzio[®] não serve para tratar outros problemas decorrentes da quimioterapia como anemia (redução dos glóbulos vermelhos) e plaquetopenia (redução das plaquetas, células responsáveis pela coagulação). O exame de sangue (hemograma completo) realizado periodicamente durante a quimioterapia vai identificar estes problemas,

Traço falciforme e anemia falciforme

Crises de anemia falciforme, em alguns casos com morte, foram reportadas com o uso de filgrastim em pacientes com traço falciforme ou anemia falciforme.

O número elevado de glóbulos é fator de mau prognóstico em pacientes com anemia falciforme. Portanto, se você tiver anemia falciforme seu médico deverá ter cautela ao prescrever **Zarzio**[®], monitorizado os exames de sangue frequentemente e estando atento à possível associação de **Zarzio**[®] com aumento do tamanho do baço e crises de anemia falciforme

Outras precauções especiais

Os efeitos de filgrastim em pacientes com reserva de células da medula óssea muito diminuída não foram estudados. **Zarzio**[®] atua primariamente nas células precursoras dos glóbulos brancos maduros para exercer seu efeito. Portanto, em pacientes com redução destas células precursoras (nos casos tratados com radioterapia ou quimioterapia ou aqueles com invasão da medula óssea pelo câncer) a resposta pode estar diminuída.

Distúrbios vasculares, incluindo doença veno-oclusiva e alterações do volume de fluidos foram reportadas ocasionalmente em pacientes submetidos a quimioterapia de alta dose seguida de transplante de medula óssea.

Foram reportados casos de doença do enxerto *versus* hospedeiro (GvHD) e mortes em pacientes que receberam filgrastim após transplante de medula óssea.

Caso você tenha osteoporose (doença óssea caracterizada por fragilidade do osso e predisposição a fraturas) e seu tratamento com **Zarzio**[®] for durar mais que 6 meses, seu médico poderá solicitar exames para medir a densidade óssea.

Uma doença grave, a síndrome do extravasamento capilar sistêmico, foi reportada após administração de filgrastim, e se caracteriza por pressão baixa, redução da quantidade de albumina no sangue, inchaço e aumento da concentração do sangue. Se seu médico suspeitar dessa complicação durante seu tratamento com **Zarzio**[®], você deverá ser monitorizado de forma intensiva e receber tratamento sintomático padrão, o que pode incluir a necessidade de terapia intensiva.

Caso você apresente, durante o tratamento com **Zarzio**[®], falta de ar, tosse, febre e alterações dos exames de imagem do pulmão (tomografia, radiografia etc), seu médico pode optar por interromper o tratamento com **Zarzio**[®]. Além disso, o tratamento específico para o problema respiratório deverá ser instituído.

Glomerulonefrite (inflamação nos rins) tem sido relatada em pacientes que receberam tratamento com filgrastim e pegfilgrastim. Geralmente, eventos de glomerulonefrite são resolvidos após redução da dose ou descontinuação do uso de filgrastim e pegfilgrastim. O monitoramento através de exames de urina deve ser feito conforme orientação médica.

Urina com sangue foi comum, e perda de proteína na urina ocorreu em um pequeno número de pacientes. Exames de urina devem ser realizados regularmente para monitorizar estes eventos. A eficácia e segurança de filgrastim em recém-nascidos e portadores de neutropenias autoimunes não foram estabelecidas.

Zarzio[®] contém sorbitol como excipiente na formulação. 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, avise seu médico caso você saiba ter intolerância hereditária à frutose (HFI). Nestes casos, **Zarzio**[®], deve ser usado com cautela.

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.

Todos os pacientes

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

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Zarzio[®] pode ter uma influência pequena na sua capacidade de dirigir e utilizar máquinas. Este medicamento pode causar tontura.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

A segurança do **Zarzio**[®] não foi estabelecida em gestantes. Há relatos na literatura em que foi demonstrada a passagem de filgrastim através da placenta em gestantes. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. Durante a gestação, o possível risco do uso de **Zarzio**[®] para o feto deve ser avaliado com relação aos benefícios terapêuticos esperados.

Não se tem conhecimento da excreção do **Zarzio**[®] no leite materno. **Zarzio**[®] não é recomendado para o uso em lactantes.

Até o momento, não há informações de que **Zarzio**[®] possa causar doping.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Após preparo, manter sob refrigeração de 2 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 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 evitado. 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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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. **Zarzio**[®] deve ser administrado em injeção subcutânea diária ou pode ser diluído em solução glicosada a 5% e administrado em infusão intravenosa diária, durante 30 minutos.

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. Na maior parte dos casos prefere-se a via subcutânea. 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 a contagem de glóbulos branco subir, a dose diária de **Zarzio**[®] será ajustada pelo médico.

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.

Para a mobilização de PBPCs em pacientes submetidos a terapia mielossupressora ou mieloablativa seguida por um transplante de PBPC autólogo

Posologia - A dose recomendada de **Zarzio**[®] para mobilização PBPC quando utilizado isoladamente é 1,0 MU (10 mcg)/kg/dia por 5 a 7 dias consecutivos. Momento da leucaférese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6 são geralmente suficientes. Em outras circunstâncias, leucaférese adicional pode ser necessária. A administração de **Zarzio**[®] deve ser mantida até a última leucaférese.

A dose recomendada de **Zarzio**[®] para mobilização de PBPC após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MU (5 mcg)/kg/dia do primeiro dia após a conclusão da quimioterapia até que o nadir neutrofílico esperado seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha se recuperado para os limites normais. A leucaférese deve ser realizada durante o período em que a CAN aumenta de $< 0,5 \times 10^9/L$ para $> 5,0 \times 10^9/L$. Para pacientes que não receberam quimioterapia extensiva, uma leucaférese é geralmente suficiente. Em outras circunstâncias, leucaféreses adicionais são recomendadas.

Modo de administração - Zarzio[®] para mobilização de PBPC quando utilizado isoladamente:

Zarzio[®] pode ser administrado na forma de uma infusão subcutânea contínua ou injeção subcutânea em 24 horas. Para infusões, **Zarzio**[®] deve ser diluído em 20 mL de solução de glicose a 5% (vide “Instruções de diluição”).

Para a mobilização de PBPCs em doadores normais antes do transplante de PBPC alogênico

Posologia - Para mobilização de PBPC em doadores normais, **Zarzio**[®] deve ser administrado na dose de 1,0 MU (10 mcg)/kg/dia por 4 a 5 dias consecutivos. A leucaférese deve ser iniciada no dia 5 e continuada até o dia 6, se necessário, para coleta de 4×10^6 células CD34+/kg de peso corporal do receptor.

Modo de administração - Zarzio[®] deve ser administrado por meio de injeção subcutânea.

Em pacientes com neutropenia crônica grave (SCN)

Posologia - Neutropenia congênita: a dose inicial recomendada é de 1,2 MU (12 mcg)/kg/dia, na forma de uma dose única ou em doses divididas.

Neutropenia idiopática ou cíclica: a dose inicial recomendada é de 0,5 MU (5 mcg)/kg/dia na forma de dose única ou em doses divididas.

Ajuste de dose: **Zarzio**[®] deve ser administrado diariamente por meio de injeção subcutânea, até que a contagem de neutrófilos seja atingida e possa ser mantida acima de $1,5 \times 10^9/L$. Quando a resposta tiver sido obtida, a dose mínima eficaz para manter este nível deve ser estabelecida. A administração diária por período prolongado é necessária para manter uma contagem de neutrófilos adequada. Depois de uma a duas semanas de tratamento, a dose inicial pode ser duplicada ou reduzida pela metade, dependendo da resposta do paciente. Subsequentemente, a dose deve ser ajustada individualmente a cada 1 a 2 semanas para manter a contagem média de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ e $10 \times 10^9/L$. Um esquema mais rápido de escalonamento de dose pode ser considerado em pacientes que apresentam infecções graves. Em estudos clínicos, 97% dos pacientes que responderam, apresentaram uma resposta completa com doses ≤ 24 mcg/kg/dia. A segurança da administração de **Zarzio**[®] por período prolongado em doses superiores a 24 mcg/kg/dia em pacientes com SCN não foi estabelecida.

Modo de administração - Neutropenia congênita, idiopática ou cíclica: **Zarzio**[®] deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em pacientes com infecção por HIV

Posologia

Para neutropenia reversa:

A dose inicial recomendada de **Zarzio**[®] é 0,1 MU (1 mcg)/kg/dia, com titulação para um máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/dia até que uma contagem de neutrófilos seja atingida e possa ser mantida

(CAN > 2,0 x 10⁹/L). Em estudos clínicos, > 90% dos pacientes responderam a estas doses, atingindo reversão da neutropenia em uma mediana de 2 dias. Em um pequeno número de pacientes (< 10%), doses até 1,0 MU (10 mcg)/kg/dia foram exigidas para atingir reversão da neutropenia.

Para manter contagens de neutrófilos normais:

Quando a reversão de neutropenia for atingida, a dose efetiva mínima para manter uma contagem de neutrófilos normal deve ser estabelecida. O ajuste de dose inicial para alternar a administração diária com 30 MU (300 mcg)/dia é recomendado. O ajuste de dose adicional pode ser necessário, conforme determinado pela CAN do paciente, para manter a contagem de neutrófilos > 2,0 x 10⁹/L. Em estudos clínicos, administração de 30 MU (300 mcg)/dia em 1 a 7 dias por semana foi necessário para manter a CAN > 2,0 x 10⁹/L, com a frequência de dose mediana sendo de 3 dias por semana. A administração crônica pode ser necessária para manter a CAN > 2,0 x 10⁹/L.

Modo de administração - Reversão da neutropenia ou manter contagens de neutrófilos normais: **Zarzio**[®] deve ser administrado por injeção subcutânea.

Instruções especiais de dosagens

Idosos

Estudos clínicos com **Zarzio**[®] 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, as concentrações no sangue após a injeção e os efeitos na medula óssea de filgrastim são semelhantes ao observado em indivíduos saudáveis. Nestas circunstâncias não é necessário um ajuste da dose de **Zarzio**[®].

Uso pediátrico no caso de neutropenia crônica grave (SCN) e câncer

Sessenta e cinco por cento dos pacientes estudados no programa de estudo clínico de SCN tinham menos de 18 anos de idade. A eficácia do tratamento foi clara para esta faixa etária, que incluiu a maioria dos pacientes com neutropenia congênita. Não houve diferenças nos perfis de segurança para pacientes pediátricos tratados para SCN.

Dados de estudos clínicos em pacientes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de **Zarzio**[®] são similares em adultos e crianças que recebem quimioterapia citotóxica.

As recomendações de dose em pacientes pediátricos são as mesmas que aquelas em adultos que recebem quimioterapia citotóxica mielossupressora.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Zarzio**.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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.

Os dados nas tabelas abaixo descrevem reações adversas relatadas a partir de estudos clínicos e relatos espontâneos. Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejados são apresentados em ordem de gravidade decrescente.

Tabela 1. Resumo tabulado de reações adversas

Classe de sistema de órgão do MedDRA	Reações adversas				
	Muito comum (≥10%)	Comum (≥1% a <10%)	Incomum (≥0,1% a <1%)	Rara (≥0,01% a <0,1%)	Muito rara (<0,01%)
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia ^c	Esplenomegalia ^a Hemoglobina diminuída ^c	Leucocitose ^a	Ruptura esplênica ^a Anemia falciforme com crise	
Infecções e infestações		Sepse Bronquite Infecção do trato respiratório inferior Infecção do trato urinário			
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilização de ao medicamento ^a Doença do Enxerto <i>versus</i> Hospedeiro ^b	Reação anafilática	
Distúrbios de metabolismo e nutrição		Apetite reduzido ^c Lactato desidrogenase sérica aumentada	Hiperuricemia Ácido Úrico sanguíneo aumentado	Glicose sanguínea reduzida Pseudogota ^a (Condrocalcinose pirofosfato) Distúrbios do volume hídrico	
Distúrbios psiquiátricos		Insônia			
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça ^a	Tontura Hipoestesia Parestesia			

Distúrbios vasculares		Hipotensão Hipertensão	Doença veno-oclusiva ^d	Síndrome do extravasamento capilar ^a Aortite	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Hemoptise Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^{a,c} Epistaxe	Síndrome da angústia respiratória aguda ^a Insuficiência respiratória ^a Edema pulmonar ^a Doença pulmonar intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Hipóxia		
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia ^a Vômito ^a Enjôo ^a	Dor oral Prisão de ventre ^a			
Distúrbios hepatobiliares		Hepatomegalia Fosfatase alcalina sanguínea elevada	Aspartato aminotransferase elevada Gama glutamil transferase elevada		
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Queda de cabelo ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Erupção maculopapular	Síndrome de Sweet (dermatose neutrofilica febril aguda) Vasculite cutânea ^a	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Dor muscular ^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	Cansaço ^a Inflamação da mucosa ^a Pirexia	Dor no peito ^a Dor ^a Mal-estar ^c Edema periférico ^c	Reação no local da injeção		
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento		Reação de Transfusão ^c			

^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, dorsalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, cervicalgia

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

^e Eventos 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

Houve relatos de uma complicação chamada doença do enxerto versus hospedeiro (GvHD), incluindo óbitos, em pacientes recebendo G-CSF após transplante de medula óssea alogênico

Casos da síndrome do extravasamento capilar sistêmico foram relatados no cenário pós-comercialização com uso de fator estimulante de colônia de granulócito. Estes geralmente ocorreram em pacientes com doenças malignas avançadas, sepse, recebendo múltiplas medicações de quimioterapia ou submetidos à aférese

Pacientes com câncer

Nos estudos clínicos, randomizados, placebo-controlados, filgrastim não aumentou a incidência dos efeitos indesejados, associados com a quimioterapia citotóxica. Nesses estudos clínicos, os efeitos indesejados relatados com frequência igual nos pacientes tratados com filgrastim/quimioterapia e placebo/quimioterapia incluíram náusea e vômito, queda de cabelo, diarreia, cansaço, perda de apetite, mucosite, dor de cabeça, tosse, feridas na pele, dor no peito, fadiga, dor na garganta, prisão de ventre e dor.

No cenário pós-comercialização, vasculite cutânea foi relatada em pacientes tratados com filgrastim. Casos de síndrome de Sweet (dermatose febril aguda) foram relatados no cenário pós-comercialização. A frequência é estimada como incomum a partir dos dados do estudo clínico.

Nos estudos clínicos e no cenário pós-comercialização, os efeitos adversos pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar foram relatados em alguns casos com um desfecho de insuficiência respiratória ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), que podem ser fatais.

Casos de aumento do tamanho do baço e ruptura do baço foram relatados de forma incomum após a administração de filgrastim. Alguns casos de ruptura do baço foram fatais.

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, falta de ar e pressão baixa, ocorrendo no tratamento inicial ou subsequente, foram relatadas nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. No geral, os relatos foram mais comuns após a administração intravenosa. Em alguns casos, os sintomas recorreram com reintrodução, sugerindo uma relação causal. Filgrastim deve ser permanentemente descontinuada em pacientes que apresentam uma reação alérgica séria.

No cenário pós-comercialização, casos isolados de crises falciformes foram relatados em pacientes com doença falciforme, alguns dos quais foram fatais.

Pseudogota foi relatada em pacientes com câncer, tratados com filgrastim.

Outras populações especiais

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.

Idosos

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

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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através de seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

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 11/01/2021

Fabricado e Embalado por:

IDT Biologika GmbH

Dessau-Rosslau - Alemanha

ou

Sandoz GmbH - BP Schafteuau

Langkampfen - Áustria

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

SANDOZ A Novartis
Division



Histórico de Alteração da Bula Zarzio - PACIENTE

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/07/2019	0576781/19-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	02/10/2017	2075418/17-3	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	22/10/2018	- VERSÃO INICIAL - Dizeres Legais	VP01	Solução injetável 30 MU / 0,5 mL.
			02/10/2017	2075404/17-3	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	22/10/2018			
			05/10/2017	2087541/17-0	1688 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	05/10/2017			
05/07/2019	0593355192	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/07/2019	0593355192	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/07/2019	- 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR - Dizeres Legais	VP02	Solução injetável 30 MU / 0,5 mL.

26/11/2020	4180322201	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/11/2020	4180322201	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/11/2020	-	VP02	Solução injetável 30 MU / 0,5 mL.
11/02/2021	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	01/04/2020	0991099/20-9 0991204/20-5	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica 1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	11/01/2021	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP03	Solução injetável 30 MU / 0,5 mL.