

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml solução injectável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injectável ou para perfusão contém 60 milhões de unidades internacionais [MUI] (600 µg) de filgrastim.

Cada seringa pré-cheia contém 30 MUI (300 µg) de filgrastim em 0,5 ml de solução injectável ou para perfusão.

Filgrastim (factor metionil recombinante de estimulação das colónias de granulócitos humanos) é produzido por tecnologia recombinante do ADN na *Escherichia coli* K802.

Excipiente: Cada ml de solução contém 50 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável ou para perfusão

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Filgrastim ratiopharm é indicado na redução da duração da neutropenia e da incidência da neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para doença maligna (com excepção da leucemia mielóide crónica e das síndromes mielodisplásicas), bem como na redução da duração da neutropenia em doentes sob terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea que se considerem estar sob um risco acrescido de desenvolver neutropenia grave prolongada. A segurança e a eficácia de filgrastim são semelhantes nos adultos e nas crianças a receber quimioterapia citotóxica.

Filgrastim ratiopharm é indicado para a mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSP).

Em doentes, crianças ou adultos, com neutropenia congénita grave, cíclica, ou idiopática, com contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e antecedentes de infecções graves ou recorrentes, a administração prolongada de Filgrastim ratiopharm é indicada para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e a duração de sintomas relacionados com infecções.

Filgrastim ratiopharm é indicado para o tratamento da neutropenia persistente (CAN inferior ou igual a $1,0 \times 10^9/l$) em doentes com infecção por VIH avançada, com o objectivo de reduzir os riscos de infecções bacterianas, quando outras opções de tratamento da neutropenia são inapropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

Requisitos Especiais

A terapêutica com filgrastim só deve ser administrada em colaboração com um centro oncológico que tenha experiência no tratamento com factor estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF) e em hematologia e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e de aférese devem ser executadas em colaboração com um centro de oncologia/hematologia com experiência aceitável neste campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas possa ser feita correctamente.

Quimioterapia citotóxica estabelecida

A dose recomendada de filgrastim é de 0,5 MUI (5 µg)/kg/dia. A primeira dose de filgrastim não deve ser administrada nas 24 horas seguintes à quimioterapia citotóxica. Filgrastim pode ser administrado por injeção subcutânea diária, ou como perfusão intravenosa diária diluído em solução de glicose de 50 mg/ml (5 %) para perfusão administrada durante 30 minutos (ver secção 6.6 para instruções sobre diluição).

Na maioria dos casos é preferida a via subcutânea. Há alguns indícios, 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 facto é ainda indeterminada. A escolha da via de administração depende da circunstância clínica específica de cada doente. Em ensaios clínicos aleatorizados foi utilizada uma dose subcutânea de 23 MUI (230 µg)/m²/dia (4,0 a 8,4 µg/kg/dia).

A administração diária de filgrastim 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 leucemias linfóides, a duração esperada do tratamento necessário para atingir estes valores é de aproximadamente 14 dias. Após o início e a consolidação do tratamento para leucemia mieloide aguda (LMA), a duração do tratamento poderá ser substancialmente superior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e plano de tratamentos da quimioterapia citotóxica utilizada.

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

Em doentes tratados com terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea

A dose inicial recomendada de filgrastim é de 1,0 MUI (10 µg)/kg/dia administrados por perfusão intravenosa durante 30 minutos ou 24 horas, ou 1,0 MUI (10 µg)/kg/dia administrados por perfusão subcutânea contínua de 24 horas. Filgrastim deve ser diluído em 20 ml de solução de glicose de 50 mg/ml (5 %) para perfusão (ver secção 6.6 para instruções sobre diluição).

A primeira dose de filgrastim não deve ser administrada nas 24 horas seguintes à quimioterapia citotóxica mas no período de 24 horas após perfusão da medula óssea.

Assim que o limiar neutrofílico tenha sido ultrapassado, a dose diária de filgrastim deve ser titulada de acordo com a resposta neutrofílica, como se indica a seguir:

Contagem de Neutrófilos	Ajuste da dose de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 dias consecutivos	Reduzir para 0,5 MUI (5 µg)/kg/dia
Em seguida, se a CAN se mantiver > 1,0 x 10 ⁹ /l durante mais de 3 dias consecutivos	Interromper o tratamento com filgrastim
Se a CAN diminuir para < 1,0 x 10 ⁹ /l, durante o período de tratamento, a dose de filgrastim deve ser reajustada de acordo com os passos acima descritos.	

Para a mobilização de CPSP em doentes submetidos a terapêutica mielossupressora ou mieloablativa seguida de transplante autólogo de células progenitoras do sangue periférico

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado isoladamente é de 1,0 MIU (10 µg)/kg/dia, em perfusão subcutânea contínua durante 24 horas, ou de uma injeção subcutânea diária durante 5 a 7 dias consecutivos. Quando utilizado em perfusões, o filgrastim deve ser diluído em 20 ml de glicose para solução de perfusão de 50 mg/ml (5 %) (ver secção 6.6 para instruções sobre diluição). Esquema de leucaférese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6 são, em geral, suficientes. Noutras circunstâncias, podem ser necessárias leucaféreses adicionais. A administração de filgrastim deve ser mantida até à última leucaférese.

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP, após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MIU (5 µg)/kg/dia, administrada por injeção subcutânea diária, desde o primeiro dia após a conclusão da quimioterapia até que seja ultrapassado o limiar neutrofílico esperado e a contagem de neutrófilos tenha regressado aos intervalos normais. A leucaférese deve ser efectuada durante o período em que a CAN sobe de $< 0,5 \times 10^9/l$ para $> 5,0 \times 10^9/l$. Para doentes que não foram submetidos a quimioterapia intensiva prévia, uma leucaférese é habitualmente suficiente. Noutras situações são recomendadas leucaféreses adicionais.

Para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis antes do transplante alogénico de células progenitoras do sangue periférico

Para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis, filgrastim deve ser administrado a 1,0 MIU (10 µg)/kg/dia, por via subcutânea, consecutivamente durante 4 a 5 dias. A leucaférese deve ser iniciada no dia 5 e continuada até ao dia 6, se necessário, para a recolha de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal do receptor.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita

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

Neutropenia idiopática ou cíclica

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

Ajuste da dose

Filgrastim deve ser administrado diariamente por injeção subcutânea, até ser atingida e poder ser mantida a contagem média de neutrófilos acima de $1,5 \times 10^9/l$. Quando a resposta é alcançada, deve ser determinada a dose mínima eficaz para manter este nível. A administração diária prolongada é necessária para manter uma contagem de neutrófilos adequada. Após uma a duas semanas de tratamento, a dose inicial pode ser duplicada ou reduzida para metade, dependendo da resposta do doente. Subsequentemente, a dose deve ser ajustada individualmente a cada 1 a 2 semanas para manter a contagem média de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/l$ e $10 \times 10^9/l$. Em doentes que apresentam infecções graves, pode ser considerado um esquema mais rápido de escalonamento da dose. Em ensaios clínicos, 97 % dos doentes que responderam, apresentaram uma resposta completa com doses de 2,4 MUI (24 µg)/kg/dia. Não foi estabelecida a segurança da administração prolongada de filgrastim para doses superiores a 2,4 MUI (24 µg)/kg/dia em doentes com NCG.

Em doentes com infecção por VIH

Para reverter a neutropenia

A dose inicial recomendada de filgrastim é de 0,1 MUI (1 µg)/kg/dia, administrada diariamente por injeção subcutânea, com titulação da dose até um máximo de 0,4 MUI (4 µg)/kg/dia, até que seja alcançada e mantida uma contagem normal de neutrófilos (CAN $> 2,0 \times 10^9/l$). Em ensaios clínicos, $> 90\%$ dos doentes responderam a estas doses, alcançando a reversão da neutropenia num período com uma mediana de 2 dias.

Num pequeno número de doentes (< 10%) foram necessárias doses de até 1,0 MUI (10 µg)/kg/dia para reverter a neutropenia.

Para manter uma contagem normal de neutrófilos

Depois de ter sido atingida a reversão da neutropenia, deve ser estabelecida a dose mínima eficaz para manter uma contagem normal de neutrófilos. É recomendado um ajuste de dose inicial para administração em dias alternados de 30 MUI (300 µg)/dia, por injeção subcutânea. Podem ser necessários outros ajustes da posologia, dependendo da CAN do doente, para manter a contagem dos neutrófilos > 2,0 x 10⁹/l. Em ensaios clínicos, foram necessárias doses de 30 MUI (300 µg)/dia administradas de 1 a 7 dias por semana para manter a CAN > 2,0 x 10⁹/l, sendo a mediana da frequência das administrações de 3 dias por semana. Pode ser necessária uma administração de longo prazo para manter a CAN > 2,0 x 10⁹/l.

Populações especiais

Doentes idosos

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

Doentes com insuficiência hepática ou renal

Os estudos realizados com filgrastim em doentes com insuficiência hepática ou renal, revelaram que o perfil farmacocinético e farmacodinâmico é semelhante ao observado em indivíduos normais. Não é necessário qualquer ajuste da dose nestes casos.

Utilização pediátrica na NCG e nas neoplasias

Sessenta e cinco por cento dos doentes estudados com NCG no programa de ensaios clínicos tinham menos de 18 anos de idade. A eficácia do tratamento foi clara neste grupo etário, na sua maior parte constituído por doentes com neutropenia congénita. Não foram observadas diferenças nos perfis de segurança para os doentes pediátricos submetidos a tratamento para neutropenia crónica grave.

Os dados provenientes de ensaios clínicos em doentes pediátricos sugerem que a segurança e eficácia do filgrastim é semelhante nos adultos e nas crianças a receber quimioterapia citotóxica.

As recomendações posológicas nos doentes pediátricos são idênticas às dos adultos a receber quimioterapia citotóxica mielossupressora.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

Filgrastim não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica para além dos regimes posológicos estabelecidos (ver abaixo).

Filgrastim não deve ser administrado a doentes com neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) com anomalias citogenéticas (ver abaixo).

Precauções especiais de utilização em doentes com leucemia mielóide aguda

Crescimento celular maligno

O factor de estimulação das colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mielóides *in vitro*, podendo ser igualmente observados efeitos similares em algumas células não mielóides *in vitro*.

Não foi estabelecida a segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielógena crónica. Como tal, o filgrastim não é por isso indicado para utilização nestas situações. Deve-se ter cuidado especial para distinguir os diagnósticos de transformação blástica de uma leucemia mielóide crónica dos de uma leucemia mielóide aguda.

Tendo em conta os dados limitados sobre a segurança e eficácia em doentes com LMA secundária, filgrastim deve ser administrado com precaução.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com LMA *de novo*, com idades < 55 anos e indicadores citogenéticos favoráveis [t(8;21), t(15;17), e inv(16)].

Outras precauções especiais

A monitorização da densidade óssea pode estar indicada em doentes com doença óssea osteoporosa submetidos a tratamento contínuo com filgrastim durante mais de 6 meses.

Foram notificados efeitos indesejáveis pulmonares raros, em especial pneumonia intersticial, após administração de G-CSF. Doentes com uma história recente de infiltrações pulmonares ou pneumonia poderão apresentar um risco superior. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia associados a sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar podem ser sintomas preliminares indicativos de Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto (SDRA). Nestes casos, a administração de filgrastim deve ser descontinuada e iniciado tratamento apropriado.

Precauções especiais em doentes oncológicos

Leucocitose

Foram observadas contagens de glóbulos brancos iguais ou superiores a $100 \times 10^9/l$ em menos de 5 % dos doentes que receberam filgrastim em doses superiores a 0,3 MUI (3 µg)/kg/dia. Não foram notificados quaisquer efeitos indesejáveis directamente atribuíveis a este grau de leucocitose. No entanto, devido aos potenciais riscos associados com a leucocitose grave, deve ser realizada uma contagem de glóbulos brancos a intervalos regulares durante a terapêutica com filgrastim. Se o número de leucócitos exceder $50 \times 10^9/l$ após o limiar esperado, a administração de filgrastim deve ser interrompida imediatamente. No entanto, durante o período de administração de filgrastim para mobilização de CPSP, filgrastim deve ser interrompido ou a sua dose reduzida caso a contagem de leucócitos for superior a $70 \times 10^9/l$.

Risco associado com o aumento das doses de quimioterapia

Devem ser tomadas precauções especiais em doentes tratados com doses elevadas de quimioterapia, dado que não está demonstrada uma melhor resposta tumoral e porque a intensificação das doses de agentes quimioterapêuticos pode levar a um aumento das toxicidades, incluindo efeitos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos (por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento dos agentes de quimioterapia utilizados).

O tratamento isolado com filgrastim não previne a trombocitopenia nem a anemia devidas à quimioterapia mielossupressora. Dada a possibilidade de receber doses mais elevadas de quimioterapia (por exemplo, doses máximas no esquema prescrito), o doente pode ter um maior risco para trombocitopenia e anemia. É recomendada a monitorização regular do número de plaquetas e do hematócrito. Deve ser tomada uma precaução especial na administração de agentes quimioterapêuticos isolados ou em combinação, que se sabe provocarem trombocitopenia grave.

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

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos de filgrastim em doentes com redução substancial dos progenitores mielóides. Filgrastim actua primariamente nos precursores neutrofílicos para exercer o seu efeito no aumento das contagens de neutrófilos. Desse modo, em doentes com redução do número de

precursores, a resposta pode estar diminuída (tais como os tratados com quimioterapia ou radioterapia intensivas, ou aqueles com medula óssea infiltrada por tumor).

Foram notificados casos de doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplante alogénico de medula óssea (ver secção 5.1).

O aumento da actividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com factor de crescimento, tem sido associada a resultados imagiológicos do osso positivos e transitórios. Este facto deve ser considerado aquando da interpretação de resultados imagiológicos do osso.

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização das células progenitoras do sangue periférico

Mobilização

Não existem estudos comparativos aleatorizados e prospectivos entre os dois métodos recomendados de mobilização (filgrastim isolado ou em combinação com quimioterapia mielossupressora) na mesma população de doentes. O grau de variabilidade entre os vários doentes e entre as análises laboratoriais de células CD34⁺ significa que a comparação directa entre os diferentes estudos é difícil. É assim difícil recomendar um método óptimo. A escolha do método de mobilização deve ser considerada relativamente aos objectivos gerais do tratamento para cada doente individualmente.

Exposição anterior a fármacos citotóxicos

Doentes que tenham sido submetidos previamente a terapêutica mielossupressora muito intensa, podem não apresentar suficiente mobilização de CPSP para alcançar o nível mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺ /kg) ou aceleração da recuperação das plaquetas com a mesma extensão.

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades específicas para o conjunto dos progenitores das células hematopoiéticas e podem afectar negativamente a mobilização das células progenitoras. Fármacos tais como o melfalano, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante longos períodos anteriores às tentativas de mobilização de células progenitoras podem reduzir a colheita de células progenitoras. No entanto, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU concomitantemente com o filgrastim demonstrou ser eficaz na mobilização de células progenitoras. Quando se pretende um transplante de células progenitoras do sangue periférico é aconselhável planear o procedimento para mobilização das células estaminais no início do tratamento do doente. Deve ser prestada especial atenção ao número de células progenitoras mobilizadas em tais doentes antes da administração de doses elevadas de quimioterapia. Se a colheita de células for inadequada, medida pelos critérios acima mencionados, devem ser consideradas como alternativas outras formas de tratamento que não exijam suporte de células progenitoras.

Avaliação das colheitas de células progenitoras

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

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

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

Precauções especiais em dadores saudáveis submetidos a mobilização de células progenitoras do sangue periférico

A mobilização de CPSP não proporciona um benefício clínico directo aos dadores saudáveis e deve ser apenas considerada com o objectivo de um transplante alogénico de células estaminais.

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

A segurança e eficácia do filgrastim não foram avaliadas em dadores saudáveis com < 16 anos ou > 60 anos de idade.

Foi observado uma trombocitopenia transitória (plaquetas < 100 x 10⁹/l) após a administração de filgrastim e leucaférese em 35% dos indivíduos estudados. Entre estes, dois casos de plaquetas < 50 x 10⁹/l foram notificados e atribuídos ao procedimento de leucaférese.

Se for necessário mais do que uma leucaférese, deve ser prestada atenção especial aos dadores com plaquetas < 100 x 10⁹/l antes da leucaférese; em geral as aféreses não devem ser efectuadas se os valores de plaquetas forem < 75 x 10⁹/l.

As leucaféreses não devem ser efectuadas em dadores que tomam anticoagulantes ou que tenham problemas conhecidos de hemostase.

A administração de filgrastim deve ser descontinuada ou a dose deve ser reduzida se a contagem de leucócitos for > 70 x 10⁹/l.

Os dadores que receberam G-CSFs para a mobilização de CPSP devem ser monitorizados até os valores hematológicos voltarem ao normal.

Foram observadas modificações citogénicas transitórias em dadores normais após a utilização de G - CSF. O significado destas alterações em termos do desenvolvimento da malignidade hematológica é desconhecido. Está a decorrer um acompanhamento de longo prazo de dadores. Não pode ser excluído o risco da promoção de um clone mielóide maligno. É recomendado que o centro de aférese implemente um registo sistemático para acompanhamento dos dadores de células estaminais pelo menos durante 10 anos para assegurar a monitorização da segurança a longo prazo.

Após administração de G-CSFs a dadores saudáveis e a doentes foram notificados casos frequentes mas geralmente assintomáticos de esplenomegália e casos muito raros de ruptura esplénica. Alguns casos de ruptura esplénica foram fatais. Como tal, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ecografia). Um diagnóstico de possível ruptura esplénica deve ser considerado em dadores e/ou doentes que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro esquerdo.

Em dadores normais, foram notificados muito raramente acontecimentos adversos pulmonares (hemoptise, hemorragia pulmonar, infiltrações pulmonares, dispneia e hipoxia) durante a farmacovigilância após a comercialização. No caso de acontecimentos adversos pulmonares suspeitos ou confirmados, deve considerar-se a interrupção do tratamento com filgrastim e serem administrados os cuidados médicos apropriados.

Precauções especiais em receptores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim

Os dados actuais indicam que as interacções imunológicas entre as CPSP alogénicas recolhidas e o receptor podem estar associadas a um aumento do risco para doença aguda e crónica do enxerto relativamente a DEvH quando comparado com o transplante de medula óssea.

Precauções especiais em doentes com NCG

Contagem das células sanguíneas

As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas com rigor, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve ser tida em consideração a descontinuação intermitente ou a diminuição da dose de filgrastim em doentes que desenvolvam trombocitopenia, ou seja, nível de plaquetas consistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$.

Ocorrem outras alterações de células sanguíneas, incluindo anemia e aumentos transitórios das células precursoras mielóides que exigem monitorização rigorosa das contagens celulares.

Transformação em leucemia ou síndrome mielodisplásica

Deve ser tomada precaução especial no diagnóstico das neutropenias crónicas graves para as distinguir de outras alterações hematopoiéticas, tais como anemia aplásica, mielodisplasia e leucemia mielóide. Antes do tratamento, devem ser realizadas contagens totais com diferencial das células sanguíneas e das plaquetas, e uma avaliação da morfologia e do cariotipo da medula óssea.

Em doentes com NCG tratados com filgrastim, em ensaios clínicos, foi observada uma baixa frequência (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia. Esta observação só foi feita em doentes com neutropenia congénita. As leucemias e SMD são complicações naturais da doença e têm relação incerta com a terapêutica com filgrastim. Num subgrupo de aproximadamente 12 % de doentes com avaliações citogenéticas normais na linha de base, foram subsequentemente encontradas anomalias, incluindo monossomia 7, em avaliações de rotina repetidas. Se os doentes com NCG desenvolverem anomalias citogenéticas, os riscos e benefícios do tratamento com filgrastim devem ser avaliados com cuidado; filgrastim deve ser descontinuado se ocorrer SMD ou leucemia. Actualmente, não é ainda claro se o tratamento a longo prazo de doentes com NCG pode predispor os doentes para anomalias citogenéticas, SMD ou transformação leucémica. É recomendada a realização de exames morfológicos e citogenéticos da medula óssea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Outras precauções especiais

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

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

Ocorreu hematúria/proteinúria num pequeno número de doentes. Devem ser realizadas análises regulares à urina, para monitorizar este efeito.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em recém-nascidos e em doentes com neutropenia auto-imune.

Precauções especiais em doentes com infecção por VIH

Contagens de células sanguíneas

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser cuidadosamente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento com filgrastim. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de filgrastim e com um considerável aumento da contagem de neutrófilos. É recomendado que a CAN seja medida diariamente durante os primeiros 2 a 3 dias de administração de filgrastim. A partir desse momento, é recomendado que a CAN seja avaliada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas e uma vez por semana, ou em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante a dosagem intermitente com 30 MIU (300 µg)/dia de filgrastim podem existir grandes flutuações na CAN dos doentes ao longo do tempo. Com o objectivo de determinar o mínimo ou o limiar de um doente, é recomendado que as colheitas de sangue para

avaliação da CAN sejam efectuadas imediatamente antes de qualquer administração programada de filgrastim.

Risco associado ao aumento das doses dos medicamentos mielossupressores

O tratamento isolado com filgrastim não impede a trombocitopenia nem a anemia provocadas pela medicação mielossupressora. Como resultado da possibilidade de receber doses mais elevadas ou um maior número destes medicamentos em conjunto com a terapia com filgrastim, o doente pode ter um risco aumentado para desenvolver trombocitopenia e anemia. É recomendada a monitorização regular das contagens das células sanguíneas (ver acima).

Infecções e doenças malignas causadoras de mielossupressão

A neutropenia pode ser provocada por infecções oportunistas que infiltram a medula óssea, tais como o complexo *Mycobacterium avium*, ou por doenças malignas como o linfoma. Em doentes com infiltração da medula óssea por infecção ou doença maligna conhecidas, deve ser considerada terapêutica adequada para o tratamento da doença subjacente, para além da administração de filgrastim para o tratamento da neutropenia. Não foram ainda convenientemente estabelecidos os efeitos de filgrastim sobre a neutropenia causada por infiltração medular devida a infecções ou por doença maligna.

Precauções especiais na anemia das células falciformes

Foram notificadas crises falciformes, em alguns casos fatais, em doentes com anemia das células falciformes com o uso de filgrastim. Os médicos devem ter uma precaução especial quando considerarem a utilização de filgrastim em doentes com anemia das células falciformes, e só após uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais.

Excipientes

Filgrastim ratiopharm contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância não devem utilizar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de filgrastim quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia citotóxica mielossupressora. Tendo em conta a sensibilidade das células mielóides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período que decorre entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia. Existe dados preliminares, obtidos a partir de um grupo pequeno de doentes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluorouracilo, que indicam que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada.

Não foram ainda investigadas, em ensaios clínicos, as possíveis interacções com outros factores de crescimento hematopoiéticos e com citoquinas.

Dado que o lítio promove a libertação de neutrófilos, é provável que possa potenciar o efeito de filgrastim. Apesar desta interacção não ter sido formalmente investigada, não existe qualquer evidência de que tal interacção possa ser prejudicial.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas. Existem descrições na literatura em que se demonstra a passagem de filgrastim através da placenta em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Filgrastim não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de filgrastim sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Se o doente sentir cansaço, é recomendada precaução quando conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante estudos clínicos, 541 doentes oncológicos e 188 voluntários saudáveis foram expostos a Filgrastim ratiopharm. O perfil de segurança de Filgrastim ratiopharm observado nestes ensaios clínicos foi consistente com o mencionado para o produto de referência utilizado nestes estudos

A avaliação dos efeitos indesejáveis é baseada nos seguintes dados de frequência:

Muito frequentes:	$\geq 1/10$
Frequentes:	$\geq 1/100, < 1/10$
Pouco frequentes:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raros:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Muito raros:	$< 1/10.000$
Desconhecido:	não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade

Em doentes oncológicos

Em ensaios clínicos, os efeitos indesejáveis mais frequentes, atribuíveis ao filgrastim quando administrado nas doses recomendadas, foram dor músculo-esquelética ligeira ou moderada em 10 %, e dor músculo-esquelética grave em 3 % dos doentes. A dor músculo-esquelética é, normalmente, controlada por analgésicos convencionais. Outros efeitos indesejáveis menos frequentes incluíram alterações urinárias, predominantemente disúria ligeira ou moderada.

Em ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo, filgrastim não aumentou a incidência dos efeitos indesejáveis associados à quimioterapia citotóxica. Foram notificados efeitos indesejáveis com igual frequência, em doentes tratados com filgrastim/quimioterapia e placebo/quimioterapia, que incluíram náuseas e vômitos, alopecia, diarreia, fadiga, anorexia, mucosite, cefaleias, tosse, exantema, dores no peito, fraqueza generalizada, inflamação da garganta, obstipação e dor não especificada.

Durante o tratamento com filgrastim nas doses recomendadas ocorreram ainda aumentos, geralmente, ligeiros ou moderados, reversíveis e dependentes da dose, de lactato desidrogenase (LDH), fosfatase alcalina, ácido úrico sérico, e gama glutamil transferase (GGT), em aproximadamente 50 %, 35 %, 25 % e 10 % dos doentes, respectivamente.

Foram notificadas, ocasionalmente, descidas transitórias da pressão arterial, não exigindo tratamento clínico.

Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplante alogénico de medula óssea (ver secção 5.1).

Foram notificados, ocasionalmente, alguns casos de vasculopatias incluindo doença veno-oclusiva e alterações hídricas em doentes a fazer quimioterapia com doses elevadas seguida de transplante autólogo de medula óssea. Não foi estabelecida uma relação causal com filgrastim.

Foram notificados casos muito raros de vasculite cutânea em doentes tratados com filgrastim. Não é conhecido o mecanismo da vasculite em doentes tratados com filgrastim.

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

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

Foram notificados casos de pseudo-gota em doentes com cancro tratados com filgrastim.

Foram descritos efeitos indesejáveis pulmonares raros, incluindo pneumonia intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar, alguns destes casos tendo como consequência insuficiência respiratória ou síndrome de dificuldade respiratória do adulto (SDRA), que pode ser fatal (ver secção 4.4).

Reacções alérgicas: Reacções do tipo alérgicas, incluindo anafilaxia, erupções cutâneas, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão, ocorrendo no tratamento inicial ou em tratamentos subsequentes, foram notificadas em doentes a receber filgrastim. Na generalidade, as notificações foram mais frequentes após administração intravenosa. Em alguns casos, os sintomas foram recorrentes com novas administrações, sugerindo uma relação causal. Filgrastim deve ser descontinuado de forma permanente em doentes que sofram reacções alérgicas graves.

Foram notificados casos isolados de crises falciformes em doentes com anemia das células falciformes (ver secção 4.4).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Muito frequentes	Aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH, aumento do ácido úrico
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes	Cefaleias
<i>Vasculopatias</i>	Raros	Vasculopatia
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Frequentes	Tosse, garganta inflamada
	Muito raros	Infiltrações pulmonares
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Muito frequentes	Náusea/Vómitos
	Frequentes	Obstipação, anorexia, diarreia, mucosite
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Muito frequentes	Aumento da GGT
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Alopécia, erupção cutânea
	Muito raros	Síndrome de Sweet, vasculite cutânea
<i>Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor no peito, dor músculo-esquelética
	Muito raros	Exacerbação da artrite reumatóide
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Muito raros	Anomalias urinárias
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Frequentes	Fadiga, fraqueza generalizada
	Pouco frequentes	Dor inespecífica
	Muito raros	Reacção alérgica

Na mobilização de células progenitoras do sangue periférico em dadores saudáveis

O efeito indesejável mais frequente é a dor músculo-esquelética ligeira a moderada transitória. Foi observada leucocitose (glóbulos brancos (WBC) > 50 x 10⁹/l) em 41 % dos dadores e trombocitopenia transitória (plaquetas < 100 x 10⁹/l) após a administração do filgrastim e leucaférese em 35 % dos dadores.

Foram notificados aumentos ligeiros e transitórios de fosfatase alcalina, LDH, SGOT (transaminase glutámico oxaloacética sérica) e ácido úrico em dadores saudáveis a receber filgrastim; estes aumentos não implicaram qualquer sequela clínica.

Muito raramente foi observada uma exacerbação dos sintomas artríticos.

Muito raramente foram notificados sintomas sugestivos de reacções alérgicas graves.

Em estudos com dadores de CPSP foram notificadas cefaleias provavelmente relacionadas com a administração de filgrastim.

Após administração de G-CSFs a dadores saudáveis e a doentes foram notificados casos frequentes mas geralmente assintomáticos de esplenomegália e casos muito raros de ruptura esplénica (ver secção 4.4.).

Em dadores normais, foram notificados muito raramente acontecimentos adversos pulmonares (hemoptise, hemorragia pulmonar, infiltrações pulmonares, dispneia e hipoxia) durante a farmacovigilância pós-comercialização (ver secção 4.4.).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequentes	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Disfunções esplénicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Frequentes	Aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH
	Pouco frequentes	Aumento da SGOT, hiperuricemia
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Muito frequentes	Cefaleias
<i>Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor músculo-esquelética
	Pouco frequentes	Exacerbação da artrite reumatóide
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Pouco frequentes	Reacção alérgica grave

Em doentes com NCG

Foram notificados efeitos indesejáveis relacionados com a terapêutica com filgrastim em doentes com NCG e, nalguns casos, a sua frequência tendeu a diminuir com o continuar da terapêutica.

Os efeitos clínicos indesejáveis mais frequentes atribuíveis ao filgrastim foram dor óssea e dor músculo-esquelética geral.

Outros efeitos indesejáveis observados incluem esplenomegália, que poderá ser progressiva numa minoria dos casos, e trombocitopenia. Foram observadas cefaleias e diarreia pouco tempo após o início da terapêutica com filgrastim, tipicamente em menos de 10 % dos doentes. Também foram observadas anemia e epistaxe.

Foram observados aumentos transitórios sem quaisquer sintomas clínicos do ácido úrico sérico, da desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina. Foram igualmente observados decréscimos moderados e transitórios nos níveis de glicose sanguínea pós-prandial.

Efeitos indesejáveis possivelmente relacionados com a terapêutica com filgrastim que normalmente ocorreram em menos de 2 % dos doentes com NCG foram a reacção no local de injeção, cefaleias, hepatomegália, artralgia, alopecia, osteoporose e exantema.

Durante a utilização de longo prazo, foi observada vasculite cutânea em 2% dos doentes com NCG. Em casos muito raros foram observadas proteinúria/hematúria.

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequentes	Anemia, esplenomegália
	Frequentes	Trombocitopenia
	Pouco frequentes	Disfunções esplênicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Muito frequentes	Diminuição da glicose, aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH, hiperuricemia
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes	Cefaleias
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Muito frequentes	Epistaxe
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Diarreia
<i>Afecções hepatobiliares</i>	Frequentes	Hepatomegália
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Alopécia, vasculite cutânea, dor no local de injeção, exantema
<i>Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor músculo-esquelética
	Frequentes	Osteoporose
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Pouco frequentes	Hematúria, proteinúria

Em doentes com VIH

Em ensaios clínicos, os únicos efeitos indesejáveis que foram consistentemente considerados como relacionados com a administração de filgrastim foram a dor músculo-esquelética, a dor óssea predominantemente ligeira a moderada e a mialgia. A incidência destes efeitos adversos foi semelhante à que é notificada nos doentes oncológicos.

O aumento do baço foi relatado como estando relacionado com o tratamento com filgrastim em < 3% dos doentes. Em todos os casos, o exame físico mostrou que este aumento era ligeiro ou moderado e que o decurso clínico foi benigno; nenhum dos doentes teve um diagnóstico de hiperesplenismo e nenhum dos doentes foi sujeito a esplenectomia. Como o aumento do baço é um facto comum em doentes com infecção por VIH e está presente em vários graus na maior parte dos doentes com SIDA, a relação com o tratamento com filgrastim é incerta.

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Frequentes	Disfunções esplênicas
<i>Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor músculo-esquelética

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

A interrupção da terapêutica com filgrastim provoca normalmente um decréscimo de 50 % no número de neutrófilos circulantes em 1 a 2 dias, voltando aos valores normais no espaço de 1 a 7 dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Factores de estimulação de colónias, código ATC: L03AA02

O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea. Filgrastim ratiopharm contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) provoca, num espaço de 24 horas, um forte aumento do número de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos. Em alguns doentes com NCG, o filgrastim pode também induzir um pequeno aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes relativamente aos valores de base; alguns destes doentes podem ter já eosinofilia ou basofilia antes do tratamento. O aumento das contagens de neutrófilos é dependente da dose, nas doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao filgrastim apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocítica e quimiotáctica. Após a suspensão do tratamento com filgrastim, o número de neutrófilos circulantes diminui em 50 % no espaço de 1 a 2 dias e para valores normais no espaço de 1 a 7 dias.

A utilização de filgrastim em doentes sujeitos a quimioterapia citotóxica conduz a reduções significativas na incidência, gravidade e duração da neutropenia e da neutropenia febril. O tratamento com filgrastim reduz significativamente a duração da neutropenia febril, a utilização de antibióticos e o tempo de hospitalização após quimioterapia de indução para o tratamento da leucemia mieloide aguda ou terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea. A incidência de febre e infecções documentadas não foi reduzida em qualquer um destes quadros clínicos. A duração da febre não diminuiu nos doentes sob terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

A utilização de filgrastim, quer isoladamente quer após quimioterapia citotóxica, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico. Estas CPSPs autólogas podem ser colhidas e perfundidas após terapêutica citostática de dose elevada, quer em substituição, quer como complemento do transplante de medula óssea. A perfusão de CPSPs acelera a recuperação hematopoiética reduzindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas.

Os receptores de CPSPs alogénicas mobilizadas com filgrastim têm uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa do tempo de recuperação não apoiada de plaquetas quando comparado com o transplante alogénico de medula óssea.

Um estudo retrospectivo europeu que avaliou a utilização de G-CSF após transplante alogénico de medula óssea em doentes com leucemias agudas sugeriu um aumento do risco de DEvH, mortalidade relacionada com o tratamento (MRT) e mortalidade quando o G-CSF foi administrado. Num estudo retrospectivo internacional separado, em doentes com leucemias mielogénicas agudas e crónicas, não foi observado um efeito no risco de DEvH, MRT e mortalidade. Uma meta-análise de estudos sobre transplantes alogénicos, incluindo os resultados de nove ensaios aleatorizados prospectivos, 8 estudos retrospectivos e 1 estudo caso-controlo, não detectou um efeito nos riscos de DEvH aguda, DEvH crónica e mortalidade precoce relacionada com o tratamento.

Risco relativo (IC de 95%) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea					
<i>Publicação</i>	<i>Período do estudo</i>	<i>N</i>	<i>DEvH de grau agudo II - IV</i>	<i>DEvH crónica</i>	<i>MRT</i>
Meta-análise (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudo retrospectivo europeu (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudo retrospectivo internacional (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a A análise inclui estudos que envolveram transplante de medula óssea durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF (factor estimulante de colónias de granulócitos-macrófagos)					
^b A análise inclui doentes que receberam transplante de medula óssea durante este período					

Antes do transplante de CPSPs alogénicas, a utilização de filgrastim para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis permite uma colheita de 4×10^6 células CD34⁺ /kg de peso corporal do receptor na maioria dos dadores, após duas leucaféreses. Aos dadores saudáveis é dada uma dose de 10 µg/kg/dia, administrada por via subcutânea durante 4 a 5 dias consecutivos.

A utilização de filgrastim em doentes, crianças ou adultos, com NCG (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica e neutropenia idiopática), induz um aumento sustentado das contagens absolutas de neutrófilos no sangue periférico e uma redução das infecções e eventos relacionados.

A utilização de filgrastim em doentes com infecção por VIH mantém as contagens dos neutrófilos dentro de valores normais, permitindo a administração programada de medicamentos anti-retrovirais e/ou de outros medicamentos mielossuppressores. Não existe evidência de que os doentes com infecção por VIH tratados com filgrastim apresentem um aumento da replicação do VIH.

Tal como com outros factores de crescimento hematopoiéticos, o G-CSF demonstrou *in vitro* propriedades estimuladoras sobre as células endoteliais humanas.

A eficácia e a segurança de Filgrastim ratiopharm foram avaliadas em estudos de fase III controlados e aleatorizados em cancro da mama, cancro dos pulmões e Linfoma Não Hodgkin. Não se observaram diferenças significativas entre o Filgrastim ratiopharm e o produto de referência relativamente à duração de neutropenia grave e à incidência de neutropenia febril.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Estudos cruzados, aleatorizados, oculto, de dose única em 196 voluntários saudáveis mostraram que o perfil farmacocinético de Filgrastim ratiopharm é comparável ao do produto de referência após administração subcutânea e intravenosa.

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

Em doentes oncológicos, o perfil farmacocinético de Filgrastim ratiopharm e do produto de referência é comparável após administração única e repetida por via subcutânea.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e tolerância local.

Os dados pré-clínicos de estudos convencionais de toxicidade de dose repetida revelaram os efeitos farmacológicos esperados incluindo aumentos da contagem de leucócitos, de hiperplasia mielóide na medula óssea, de hematopoiese extramedular e de aumento esplénico.

Não foi observado qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas ou sobre a gestação em ratos. Não existe qualquer evidência a partir de estudos em ratos e coelhos de que o filgrastim seja teratogénico. Foi observado um aumento da incidência de perda embrionária em coelhos mas não foi detectada qualquer malformação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Ácido acético glacial
Hidróxido de sódio
Sorbitol (E420)
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Filgrastim ratiopharm não deve ser diluído em solução de cloreto de sódio.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de vidro e plástico excepto quando diluído nas condições mencionadas na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após diluição: A estabilidade físico-química para utilização da solução diluída para perfusão ficou demonstrada para 24 horas, quando conservada a temperaturas entre 2 °C e 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os prazos de conservação da solução antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder as 24 horas a temperatura entre 2 °C e 8 °C, excepto se a diluição tenha sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia de vidro tipo I com uma agulha de aço inoxidável permanentemente colocada.

Embalagens contendo 1, 5 ou 10 seringas pré-cheias com 0,5 ml de solução injectável ou para perfusão ou embalagens múltiplas contendo 10 (2 embalagens de 5) seringas pré-cheias com 0,5 ml de solução injectável ou para perfusão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se necessário, Filgrastim ratiopharm pode ser diluído numa solução de glicose a 50 mg/ml (5 %) para perfusão.

Não é recomendada, em qualquer momento, uma diluição para uma concentração final inferior a 0,2 MUI (2 µg)/ml.

Antes da administração, a solução deve ser inspeccionada visualmente. Apenas soluções límpidas e sem partículas devem ser utilizadas.

Para doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MUI (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (HSA) para uma concentração final de 2 mg/ml.

Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MUI (300 µg) devem ser administradas com 0,2 ml de solução de albumina humana a 200 mg/ml (20 %).

Quando diluído numa solução de a 50 mg/ml (5 %) para perfusão, Filgrastim ratiopharm é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo PVC, poliolefina (um co-polímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Filgrastim ratiopharm não contém conservantes. Devido ao possível risco de contaminação microbiana, as seringas de Filgrastim ratiopharm destinam-se apenas a administração única.

A exposição accidental a temperaturas de congelação não afecta negativamente a estabilidade de Filgrastim ratiopharm.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Alemanha
info@ratiopharm.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/449/001
EU/1/08/449/002
EU/1/08/449/003
EU/1/08/449/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

15/09/2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml solução injectável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injectável ou para perfusão contém 60 milhões de unidades internacionais [MUI] (600 µg) de filgrastim.

Cada seringa pré-cheia contém 48 MUI (480 µg) de filgrastim em 0,8 ml de solução injectável ou para perfusão.

Filgrastim (factor metionil recombinante de estimulação das colónias de granulócitos humanos) é produzido por tecnologia recombinante do ADN na *Escherichia coli* K802.

Excipiente: Cada ml de solução contém 50 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável ou para perfusão

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Filgrastim ratiopharm é indicado na redução da duração da neutropenia e da incidência da neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para doença maligna (com excepção da leucemia mielóide crónica e das síndromes mielodisplásicas), bem como na redução da duração da neutropenia em doentes sob terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea que se considerem estar sob um risco acrescido de desenvolver neutropenia grave prolongada. A segurança e a eficácia de filgrastim são semelhantes nos adultos e nas crianças a receber quimioterapia citotóxica.

Filgrastim ratiopharm é indicado para a mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSP).

Em doentes, crianças ou adultos, com neutropenia congénita grave, cíclica, ou idiopática, com contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e antecedentes de infecções graves ou recorrentes, a administração prolongada de Filgrastim ratiopharm é indicada para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e a duração de sintomas relacionados com infecções.

Filgrastim ratiopharm é indicado para o tratamento da neutropenia persistente (CAN inferior ou igual a $1,0 \times 10^9/l$) em doentes com infecção por VIH avançada, com o objectivo de reduzir os riscos de infecções bacterianas, quando outras opções de tratamento da neutropenia são inapropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

Requisitos Especiais

A terapêutica com filgrastim só deve ser administrada em colaboração com um centro oncológico que tenha experiência no tratamento com factor estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF) e em hematologia e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e de aférese devem ser executadas em colaboração com um centro de oncologia/hematologia com experiência aceitável neste campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas possa ser feita correctamente.

Quimioterapia citotóxica estabelecida

A dose recomendada de filgrastim é de 0,5 MUI (5 µg)/kg/dia. A primeira dose de filgrastim não deve ser administrada nas 24 horas seguintes à quimioterapia citotóxica. Filgrastim pode ser administrado por injeção subcutânea diária, ou como perfusão intravenosa diária diluído em solução de glicose de 50 mg/ml (5 %) para perfusão administrada durante 30 minutos (ver secção 6.6 para instruções sobre diluição).

Na maioria dos casos é preferida a via subcutânea. Há alguns indícios, 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 facto é ainda indeterminada. A escolha da via de administração depende da circunstância clínica específica de cada doente. Em ensaios clínicos aleatorizados foi utilizada uma dose subcutânea de 23 MUI (230 µg)/m²/dia (4,0 a 8,4 µg/kg/dia).

A administração diária de filgrastim 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 leucemias linfóides, a duração esperada do tratamento necessário para atingir estes valores é de aproximadamente 14 dias. Após o início e a consolidação do tratamento para leucemia mielóide aguda (LMA), a duração do tratamento poderá ser substancialmente superior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e plano de tratamentos da quimioterapia citotóxica utilizada.

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

Em doentes tratados com terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea

A dose inicial recomendada de filgrastim é de 1,0 MUI (10 µg)/kg/dia administrados por perfusão intravenosa durante 30 minutos ou 24 horas, ou 1,0 MUI (10 µg)/kg/dia administrados por perfusão subcutânea contínua de 24 horas. Filgrastim deve ser diluído em 20 ml de solução de glicose de 50 mg/ml (5 %) para perfusão (ver secção 6.6 para instruções sobre diluição).

A primeira dose de filgrastim não deve ser administrada nas 24 horas seguintes à quimioterapia citotóxica mas no período de 24 horas após perfusão da medula óssea.

Assim que o limiar neutrofílico tenha sido ultrapassado, a dose diária de filgrastim deve ser titulada de acordo com a resposta neutrofílica, como se indica a seguir:

Contagem de Neutrófilos	Ajuste da dose de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 dias consecutivos	Reduzir para 0,5 MUI (5 µg)/kg/dia
Em seguida, se a CAN se mantiver > 1,0 x 10 ⁹ /l durante mais de 3 dias consecutivos	Interromper o tratamento com filgrastim
Se a CAN diminuir para < 1,0 x 10 ⁹ /l, durante o período de tratamento, a dose de filgrastim deve ser reajustada de acordo com os passos acima descritos.	

Para a mobilização de CPSP em doentes submetidos a terapêutica mielossupressora ou mieloablativa seguida de transplante autólogo de células progenitoras do sangue periférico

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado isoladamente é de 1,0 MIU (10 µg)/kg/dia, em perfusão subcutânea contínua durante 24 horas, ou de uma injeção subcutânea diária durante 5 a 7 dias consecutivos. Quando utilizado em perfusões, o filgrastim deve ser diluído em 20 ml de glicose para solução de perfusão de 50 mg/ml (5 %) (ver secção 6.6 para instruções sobre diluição). Esquema de leucaférese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6 são, em geral, suficientes. Noutras circunstâncias, podem ser necessárias leucaféreses adicionais. A administração de filgrastim deve ser mantida até à última leucaférese.

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP, após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MIU (5 µg)/kg/dia, administrada por injeção subcutânea diária, desde o primeiro dia após a conclusão da quimioterapia até que seja ultrapassado o limiar neutrofílico esperado e a contagem de neutrófilos tenha regressado aos intervalos normais. A leucaférese deve ser efectuada durante o período em que a CAN sobe de $< 0,5 \times 10^9/l$ para $> 5,0 \times 10^9/l$. Para doentes que não foram submetidos a quimioterapia intensiva prévia, uma leucaférese é habitualmente suficiente. Noutras situações são recomendadas leucaféreses adicionais.

Para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis antes do transplante alogénico de células progenitoras do sangue periférico

Para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis, filgrastim deve ser administrado a 1,0 MIU (10 µg)/kg/dia, por via subcutânea, consecutivamente durante 4 a 5 dias. A leucaférese deve ser iniciada no dia 5 e continuada até ao dia 6, se necessário, para a recolha de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal do receptor.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita

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

Neutropenia idiopática ou cíclica

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

Ajuste da dose

Filgrastim deve ser administrado diariamente por injeção subcutânea, até ser atingida e poder ser mantida a contagem média de neutrófilos acima de $1,5 \times 10^9/l$. Quando a resposta é alcançada, deve ser determinada a dose mínima eficaz para manter este nível. A administração diária prolongada é necessária para manter uma contagem de neutrófilos adequada. Após uma a duas semanas de tratamento, a dose inicial pode ser duplicada ou reduzida para metade, dependendo da resposta do doente. Subsequentemente, a dose deve ser ajustada individualmente a cada 1 a 2 semanas para manter a contagem média de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/l$ e $10 \times 10^9/l$. Em doentes que apresentam infecções graves, pode ser considerado um esquema mais rápido de escalonamento da dose. Em ensaios clínicos, 97 % dos doentes que responderam, apresentaram uma resposta completa com doses de 2,4 MUI (24 µg)/kg/dia. Não foi estabelecida a segurança da administração prolongada de filgrastim para doses superiores a 2,4 MUI (24 µg)/kg/dia em doentes com NCG.

Em doentes com infecção por VIH

Para reverter a neutropenia

A dose inicial recomendada de filgrastim é de 0,1 MUI (1 µg)/kg/dia, administrada diariamente por injeção subcutânea, com titulação da dose até um máximo de 0,4 MUI (4 µg)/kg/dia, até que seja alcançada e mantida uma contagem normal de neutrófilos (CAN $> 2,0 \times 10^9/l$). Em ensaios clínicos, $> 90\%$ dos doentes responderam a estas doses, alcançando a reversão da neutropenia num período com uma mediana de 2 dias.

Num pequeno número de doentes (< 10%) foram necessárias doses de até 1,0 MUI (10 µg)/kg/dia para reverter a neutropenia.

Para manter uma contagem normal de neutrófilos

Depois de ter sido atingida a reversão da neutropenia, deve ser estabelecida a dose mínima eficaz para manter uma contagem normal de neutrófilos. É recomendado um ajuste de dose inicial para administração em dias alternados de 30 MUI (300 µg)/dia, por injeção subcutânea. Podem ser necessários outros ajustes da posologia, dependendo da CAN do doente, para manter a contagem dos neutrófilos > 2,0 x 10⁹/l. Em ensaios clínicos, foram necessárias doses de 30 MUI (300 µg)/dia administradas de 1 a 7 dias por semana para manter a CAN > 2,0 x 10⁹/l, sendo a mediana da frequência das administrações de 3 dias por semana. Pode ser necessária uma administração de longo prazo para manter a CAN > 2,0 x 10⁹/l.

Populações especiais

Doentes idosos

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

Doentes com insuficiência hepática ou renal

Os estudos realizados com filgrastim em doentes com insuficiência hepática ou renal, revelaram que o perfil farmacocinético e farmacodinâmico é semelhante ao observado em indivíduos normais. Não é necessário qualquer ajuste da dose nestes casos.

Utilização pediátrica na NCG e nas neoplasias

Sessenta e cinco por cento dos doentes estudados com NCG no programa de ensaios clínicos tinham menos de 18 anos de idade. A eficácia do tratamento foi clara neste grupo etário, na sua maior parte constituído por doentes com neutropenia congénita. Não foram observadas diferenças nos perfis de segurança para os doentes pediátricos submetidos a tratamento para neutropenia crónica grave.

Os dados provenientes de ensaios clínicos em doentes pediátricos sugerem que a segurança e eficácia do filgrastim é semelhante nos adultos e nas crianças a receber quimioterapia citotóxica.

As recomendações posológicas nos doentes pediátricos são idênticas às dos adultos a receber quimioterapia citotóxica mielossupressora.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

Filgrastim não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica para além dos regimes posológicos estabelecidos (ver abaixo).

Filgrastim não deve ser administrado a doentes com neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) com anomalias citogenéticas (ver abaixo).

Precauções especiais de utilização em doentes com leucemia mielóide aguda

Crescimento celular maligno

O factor de estimulação das colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mielóides *in vitro*, podendo ser igualmente observados efeitos similares em algumas células não mielóides *in vitro*.

Não foi estabelecida a segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielógena crónica. Como tal, o filgrastim não é por isso indicado para utilização nestas situações. Deve-se ter cuidado especial para distinguir os diagnósticos de transformação blástica de uma leucemia mielóide crónica dos de uma leucemia mielóide aguda.

Tendo em conta os dados limitados sobre a segurança e eficácia em doentes com LMA secundária, filgrastim deve ser administrado com precaução.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com LMA *de novo*, com idades < 55 anos e indicadores citogenéticos favoráveis [t(8;21), t(15;17), e inv(16)].

Outras precauções especiais

A monitorização da densidade óssea pode estar indicada em doentes com doença óssea osteoporosa submetidos a tratamento contínuo com filgrastim durante mais de 6 meses.

Foram notificados efeitos indesejáveis pulmonares raros, em especial pneumonia intersticial, após administração de G-CSF. Doentes com uma história recente de infiltrações pulmonares ou pneumonia poderão apresentar um risco superior. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia associados a sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar podem ser sintomas preliminares indicativos de Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto (SDRA). Nestes casos, a administração de filgrastim deve ser descontinuada e iniciado tratamento apropriado.

Precauções especiais em doentes oncológicos

Leucocitose

Foram observadas contagens de glóbulos brancos iguais ou superiores a $100 \times 10^9/l$ em menos de 5 % dos doentes que receberam filgrastim em doses superiores a 0,3 MUI (3 µg)/kg/dia. Não foram notificados quaisquer efeitos indesejáveis directamente atribuíveis a este grau de leucocitose. No entanto, devido aos potenciais riscos associados com a leucocitose grave, deve ser realizada uma contagem de glóbulos brancos a intervalos regulares durante a terapêutica com filgrastim. Se o número de leucócitos exceder $50 \times 10^9/l$ após o limiar esperado, a administração de filgrastim deve ser interrompida imediatamente. No entanto, durante o período de administração de filgrastim para mobilização de CPSP, filgrastim deve ser interrompido ou a sua dose reduzida caso a contagem de leucócitos for superior a $70 \times 10^9/l$.

Risco associado com o aumento das doses de quimioterapia

Devem ser tomadas precauções especiais em doentes tratados com doses elevadas de quimioterapia, dado que não está demonstrada uma melhor resposta tumoral e porque a intensificação das doses de agentes quimioterapêuticos pode levar a um aumento das toxicidades, incluindo efeitos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos (por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento dos agentes de quimioterapia utilizados).

O tratamento isolado com filgrastim não previne a trombocitopenia nem a anemia devidas à quimioterapia mielossupressora. Dada a possibilidade de receber doses mais elevadas de quimioterapia (por exemplo, doses máximas no esquema prescrito), o doente pode ter um maior risco para trombocitopenia e anemia. É recomendada a monitorização regular do número de plaquetas e do hematócrito. Deve ser tomada uma precaução especial na administração de agentes quimioterapêuticos isolados ou em combinação, que se sabe provocarem trombocitopenia grave.

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

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos de filgrastim em doentes com redução substancial dos progenitores mielóides. Filgrastim actua primariamente nos precursores neutrofílicos para exercer o seu efeito no aumento das contagens de neutrófilos. Desse modo, em doentes com redução do número de

precursores, a resposta pode estar diminuída (tais como os tratados com quimioterapia ou radioterapia intensivas, ou aqueles com medula óssea infiltrada por tumor).

Foram notificados casos de doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplante alogénico de medula óssea (ver secção 5.1).

O aumento da actividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com factor de crescimento, tem sido associada a resultados imagiológicos do osso positivos e transitórios. Este facto deve ser considerado aquando da interpretação de resultados imagiológicos do osso.

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização das células progenitoras do sangue periférico

Mobilização

Não existem estudos comparativos aleatorizados e prospectivos entre os dois métodos recomendados de mobilização (filgrastim isolado ou em combinação com quimioterapia mielossupressora) na mesma população de doentes. O grau de variabilidade entre os vários doentes e entre as análises laboratoriais de células CD34⁺ significa que a comparação directa entre os diferentes estudos é difícil. É assim difícil recomendar um método óptimo. A escolha do método de mobilização deve ser considerada relativamente aos objectivos gerais do tratamento para cada doente individualmente.

Exposição anterior a fármacos citotóxicos

Doentes que tenham sido submetidos previamente a terapêutica mielossupressora muito intensa, podem não apresentar suficiente mobilização de CPSP para alcançar o nível mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺ /kg) ou aceleração da recuperação das plaquetas com a mesma extensão.

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades específicas para o conjunto dos progenitores das células hematopoiéticas e podem afectar negativamente a mobilização das células progenitoras. Fármacos tais como o melfalano, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante longos períodos anteriores às tentativas de mobilização de células progenitoras podem reduzir a colheita de células progenitoras. No entanto, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU concomitantemente com o filgrastim demonstrou ser eficaz na mobilização de células progenitoras. Quando se pretende um transplante de células progenitoras do sangue periférico é aconselhável planear o procedimento para mobilização das células estaminais no início do tratamento do doente. Deve ser prestada especial atenção ao número de células progenitoras mobilizadas em tais doentes antes da administração de doses elevadas de quimioterapia. Se a colheita de células for inadequada, medida pelos critérios acima mencionados, devem ser consideradas como alternativas outras formas de tratamento que não exijam suporte de células progenitoras.

Avaliação das colheitas de células progenitoras

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

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

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

Precauções especiais em dadores saudáveis submetidos a mobilização de células progenitoras do sangue periférico

A mobilização de CPSP não proporciona um benefício clínico directo aos dadores saudáveis e deve ser apenas considerada com o objectivo de um transplante alogénico de células estaminais.

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

A segurança e eficácia do filgrastim não foram avaliadas em dadores saudáveis com < 16 anos ou > 60 anos de idade.

Foi observado uma trombocitopenia transitória (plaquetas < 100 x 10⁹/l) após a administração de filgrastim e leucaférese em 35% dos indivíduos estudados. Entre estes, dois casos de plaquetas < 50 x 10⁹/l foram notificados e atribuídos ao procedimento de leucaférese.

Se for necessário mais do que uma leucaférese, deve ser prestada atenção especial aos dadores com plaquetas < 100 x 10⁹/l antes da leucaférese; em geral as aféreses não devem ser efectuadas se os valores de plaquetas forem < 75 x 10⁹/l.

As leucaféreses não devem ser efectuadas em dadores que tomam anticoagulantes ou que tenham problemas conhecidos de hemostase.

A administração de filgrastim deve ser descontinuada ou a dose deve ser reduzida se a contagem de leucócitos for > 70 x 10⁹/l.

Os dadores que receberam G-CSFs para a mobilização de CPSP devem ser monitorizados até os valores hematológicos voltarem ao normal.

Foram observadas modificações citogénicas transitórias em dadores normais após a utilização de G - CSF. O significado destas alterações em termos do desenvolvimento da malignidade hematológica é desconhecido. Está a decorrer um acompanhamento de longo prazo de dadores. Não pode ser excluído o risco da promoção de um clone mielóide maligno. É recomendado que o centro de aférese implemente um registo sistemático para acompanhamento dos dadores de células estaminais pelo menos durante 10 anos para assegurar a monitorização da segurança a longo prazo.

Após administração de G-CSFs a dadores saudáveis e a doentes foram notificados casos frequentes mas geralmente assintomáticos de esplenomegália e casos muito raros de ruptura esplénica. Alguns casos de ruptura esplénica foram fatais. Como tal, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ecografia). Um diagnóstico de possível ruptura esplénica deve ser considerado em dadores e/ou doentes que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro esquerdo.

Em dadores normais, foram notificados muito raramente acontecimentos adversos pulmonares (hemoptise, hemorragia pulmonar, infiltrações pulmonares, dispneia e hipoxia) durante a farmacovigilância após a comercialização. No caso de acontecimentos adversos pulmonares suspeitos ou confirmados, deve considerar-se a interrupção do tratamento com filgrastim e serem administrados os cuidados médicos apropriados.

Precauções especiais em receptores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim

Os dados actuais indicam que as interacções imunológicas entre as CPSP alogénicas recolhidas e o receptor podem estar associadas a um aumento do risco para doença aguda e crónica do enxerto relativamente a DEvH quando comparado com o transplante de medula óssea.

Precauções especiais em doentes com NCG

Contagem das células sanguíneas

As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas com rigor, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve ser tida em consideração a descontinuação intermitente ou a diminuição da dose de filgrastim em doentes que desenvolvam trombocitopenia, ou seja, nível de plaquetas consistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$.

Ocorrem outras alterações de células sanguíneas, incluindo anemia e aumentos transitórios das células precursoras mielóides que exigem monitorização rigorosa das contagens celulares.

Transformação em leucemia ou síndrome mielodisplásica

Deve ser tomada precaução especial no diagnóstico das neutropenias crónicas graves para as distinguir de outras alterações hematopoiéticas, tais como anemia aplásica, mielodisplasia e leucemia mielóide. Antes do tratamento, devem ser realizadas contagens totais com diferencial das células sanguíneas e das plaquetas, e uma avaliação da morfologia e do cariotipo da medula óssea.

Em doentes com NCG tratados com filgrastim, em ensaios clínicos, foi observada uma baixa frequência (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia. Esta observação só foi feita em doentes com neutropenia congénita. As leucemias e SMD são complicações naturais da doença e têm relação incerta com a terapêutica com filgrastim. Num subgrupo de aproximadamente 12 % de doentes com avaliações citogenéticas normais na linha de base, foram subsequentemente encontradas anomalias, incluindo monossomia 7, em avaliações de rotina repetidas. Se os doentes com NCG desenvolverem anomalias citogenéticas, os riscos e benefícios do tratamento com filgrastim devem ser avaliados com cuidado; filgrastim deve ser descontinuado se ocorrer SMD ou leucemia. Actualmente, não é ainda claro se o tratamento a longo prazo de doentes com NCG pode predispor os doentes para anomalias citogenéticas, SMD ou transformação leucémica. É recomendada a realização de exames morfológicos e citogenéticos da medula óssea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Outras precauções especiais

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

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

Ocorreu hematúria/proteinúria num pequeno número de doentes. Devem ser realizadas análises regulares à urina, para monitorizar este efeito.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em recém-nascidos e em doentes com neutropenia auto-imune.

Precauções especiais em doentes com infecção por VIH

Contagens de células sanguíneas

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser cuidadosamente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento com filgrastim. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de filgrastim e com um considerável aumento da contagem de neutrófilos. É recomendado que a CAN seja medida diariamente durante os primeiros 2 a 3 dias de administração de filgrastim. A partir desse momento, é recomendado que a CAN seja avaliada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas e uma vez por semana, ou em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante a dosagem intermitente com 30 MIU (300 µg)/dia de filgrastim podem existir grandes flutuações na CAN dos doentes ao longo do tempo. Com o objectivo de determinar o mínimo ou o limiar de um doente, é recomendado que as colheitas de sangue para

avaliação da CAN sejam efectuadas imediatamente antes de qualquer administração programada de filgrastim.

Risco associado ao aumento das doses dos medicamentos mielossupressores

O tratamento isolado com filgrastim não impede a trombocitopenia nem a anemia provocadas pela medicação mielossupressora. Como resultado da possibilidade de receber doses mais elevadas ou um maior número destes medicamentos em conjunto com a terapia com filgrastim, o doente pode ter um risco aumentado para desenvolver trombocitopenia e anemia. É recomendada a monitorização regular das contagens das células sanguíneas (ver acima).

Infecções e doenças malignas causadoras de mielossupressão

A neutropenia pode ser provocada por infecções oportunistas que infiltram a medula óssea, tais como o complexo *Mycobacterium avium*, ou por doenças malignas como o linfoma. Em doentes com infiltração da medula óssea por infecção ou doença maligna conhecidas, deve ser considerada terapêutica adequada para o tratamento da doença subjacente, para além da administração de filgrastim para o tratamento da neutropenia. Não foram ainda convenientemente estabelecidos os efeitos de filgrastim sobre a neutropenia causada por infiltração medular devida a infecções ou por doença maligna.

Precauções especiais na anemia das células falciformes

Foram notificadas crises falciformes, em alguns casos fatais, em doentes com anemia das células falciformes com o uso de filgrastim. Os médicos devem ter uma precaução especial quando considerarem a utilização de filgrastim em doentes com anemia das células falciformes, e só após uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais.

Excipientes

Filgrastim ratiopharm contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância não devem utilizar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de filgrastim quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia citotóxica mielossupressora. Tendo em conta a sensibilidade das células mielóides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período que decorre entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia. Existe dados preliminares, obtidos a partir de um grupo pequeno de doentes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluorouracilo, que indicam que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada.

Não foram ainda investigadas, em ensaios clínicos, as possíveis interacções com outros factores de crescimento hematopoiéticos e com citoquinas.

Dado que o lítio promove a libertação de neutrófilos, é provável que possa potenciar o efeito de filgrastim. Apesar desta interacção não ter sido formalmente investigada, não existe qualquer evidência de que tal interacção possa ser prejudicial.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas. Existem descrições na literatura em que se demonstra a passagem de filgrastim através da placenta em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Filgrastim não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de filgrastim sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Se o doente sentir cansaço, é recomendada precaução quando conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante estudos clínicos, 541 doentes oncológicos e 188 voluntários saudáveis foram expostos a Filgrastim ratiopharm. O perfil de segurança de Filgrastim ratiopharm observado nestes ensaios clínicos foi consistente com o mencionado para o produto de referência utilizado nestes estudos

A avaliação dos efeitos indesejáveis é baseada nos seguintes dados de frequência:

Muito frequentes:	$\geq 1/10$
Frequentes:	$\geq 1/100, < 1/10$
Pouco frequentes:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raros:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Muito raros:	$< 1/10.000$
Desconhecido:	não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade

Em doentes oncológicos

Em ensaios clínicos, os efeitos indesejáveis mais frequentes, atribuíveis ao filgrastim quando administrado nas doses recomendadas, foram dor músculo-esquelética ligeira ou moderada em 10 %, e dor músculo-esquelética grave em 3 % dos doentes. A dor músculo-esquelética é, normalmente, controlada por analgésicos convencionais. Outros efeitos indesejáveis menos frequentes incluíram alterações urinárias, predominantemente disúria ligeira ou moderada.

Em ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo, filgrastim não aumentou a incidência dos efeitos indesejáveis associados à quimioterapia citotóxica. Foram notificados efeitos indesejáveis com igual frequência, em doentes tratados com filgrastim/quimioterapia e placebo/quimioterapia, que incluíram náuseas e vômitos, alopecia, diarreia, fadiga, anorexia, mucosite, cefaleias, tosse, exantema, dores no peito, fraqueza generalizada, inflamação da garganta, obstipação e dor não especificada.

Durante o tratamento com filgrastim nas doses recomendadas ocorreram ainda aumentos, geralmente, ligeiros ou moderados, reversíveis e dependentes da dose, de lactato desidrogenase (LDH), fosfatase alcalina, ácido úrico sérico, e gama glutamil transferase (GGT), em aproximadamente 50 %, 35 %, 25 % e 10 % dos doentes, respectivamente.

Foram notificadas, ocasionalmente, descidas transitórias da pressão arterial, não exigindo tratamento clínico.

Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplante alogénico de medula óssea (ver secção 5.1).

Foram notificados, ocasionalmente, alguns casos de vasculopatias incluindo doença veno-oclusiva e alterações hídricas em doentes a fazer quimioterapia com doses elevadas seguida de transplante autólogo de medula óssea. Não foi estabelecida uma relação causal com filgrastim.

Foram notificados casos muito raros de vasculite cutânea em doentes tratados com filgrastim. Não é conhecido o mecanismo da vasculite em doentes tratados com filgrastim.

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

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

Foram notificados casos de pseudo-gota em doentes com cancro tratados com filgrastim.

Foram descritos efeitos indesejáveis pulmonares raros, incluindo pneumonia intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar, alguns destes casos tendo como consequência insuficiência respiratória ou síndrome de dificuldade respiratória do adulto (SDRA), que pode ser fatal (ver secção 4.4).

Reacções alérgicas: Reacções do tipo alérgicas, incluindo anafilaxia, erupções cutâneas, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão, ocorrendo no tratamento inicial ou em tratamentos subsequentes, foram notificadas em doentes a receber filgrastim. Na generalidade, as notificações foram mais frequentes após administração intravenosa. Em alguns casos, os sintomas foram recorrentes com novas administrações, sugerindo uma relação causal. Filgrastim deve ser descontinuado de forma permanente em doentes que sofram reacções alérgicas graves.

Foram notificados casos isolados de crises falciformes em doentes com anemia das células falciformes (ver secção 4.4).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Muito frequentes	Aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH, aumento do ácido úrico
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes	Cefaleias
<i>Vasculopatias</i>	Raros	Vasculopatia
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Frequentes	Tosse, garganta inflamada
	Muito raros	Infiltrações pulmonares
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Muito frequentes	Náusea/Vómitos
	Frequentes	Obstipação, anorexia, diarreia, mucosite
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Muito frequentes	Aumento da GGT
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Alopécia, erupção cutânea
	Muito raros	Síndrome de Sweet, vasculite cutânea
<i>Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor no peito, dor músculo-esquelética
	Muito raros	Exacerbação da artrite reumatóide
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Muito raros	Anomalias urinárias
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Frequentes	Fadiga, fraqueza generalizada
	Pouco frequentes	Dor inespecífica
	Muito raros	Reacção alérgica

Na mobilização de células progenitoras do sangue periférico em dadores saudáveis

O efeito indesejável mais frequente é a dor músculo-esquelética ligeira a moderada transitória. Foi observada leucocitose (glóbulos brancos (WBC) > 50 x 10⁹/l) em 41 % dos dadores e trombocitopenia transitória (plaquetas < 100 x 10⁹/l) após a administração do filgrastim e leucaférese em 35 % dos dadores.

Foram notificados aumentos ligeiros e transitórios de fosfatase alcalina, LDH, SGOT (transaminase glutámico oxaloacética sérica) e ácido úrico em dadores saudáveis a receber filgrastim; estes aumentos não implicaram qualquer sequela clínica.

Muito raramente foi observada uma exacerbação dos sintomas artríticos.

Muito raramente foram notificados sintomas sugestivos de reacções alérgicas graves.

Em estudos com dadores de CPSP foram notificadas cefaleias provavelmente relacionadas com a administração de filgrastim.

Após administração de G-CSFs a dadores saudáveis e a doentes foram notificados casos frequentes mas geralmente assintomáticos de esplenomegália e casos muito raros de ruptura esplénica (ver secção 4.4.).

Em dadores normais, foram notificados muito raramente acontecimentos adversos pulmonares (hemoptise, hemorragia pulmonar, infiltrações pulmonares, dispneia e hipoxia) durante a farmacovigilância pós-comercialização (ver secção 4.4.).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequentes	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Disfunções esplénicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Frequentes	Aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH
	Pouco frequentes	Aumento da SGOT, hiperuricemia
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Muito frequentes	Cefaleias
<i>Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor músculo-esquelética
	Pouco frequentes	Exacerbação da artrite reumatóide
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Pouco frequentes	Reacção alérgica grave

Em doentes com NCG

Foram notificados efeitos indesejáveis relacionados com a terapêutica com filgrastim em doentes com NCG e, nalguns casos, a sua frequência tendeu a diminuir com o continuar da terapêutica.

Os efeitos clínicos indesejáveis mais frequentes atribuíveis ao filgrastim foram dor óssea e dor músculo-esquelética geral.

Outros efeitos indesejáveis observados incluem esplenomegália, que poderá ser progressiva numa minoria dos casos, e trombocitopenia. Foram observadas cefaleias e diarreia pouco tempo após o início da terapêutica com filgrastim, tipicamente em menos de 10 % dos doentes. Também foram observadas anemia e epistaxe.

Foram observados aumentos transitórios sem quaisquer sintomas clínicos do ácido úrico sérico, da desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina. Foram igualmente observados decréscimos moderados e transitórios nos níveis de glicose sanguínea pós-prandial.

Efeitos indesejáveis possivelmente relacionados com a terapêutica com filgrastim que normalmente ocorreram em menos de 2 % dos doentes com NCG foram a reacção no local de injeção, cefaleias, hepatomegália, artralgia, alopecia, osteoporose e exantema.

Durante a utilização de longo prazo, foi observada vasculite cutânea em 2% dos doentes com NCG. Em casos muito raros foram observadas proteinúria/hematuria.

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequentes	Anemia, esplenomegália
	Frequentes	Trombocitopenia
	Pouco frequentes	Disfunções esplênicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Muito frequentes	Diminuição da glicose, aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH, hiperuricemia
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes	Cefaleias
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Muito frequentes	Epistaxe
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Diarreia
<i>Afecções hepatobiliares</i>	Frequentes	Hepatomegália
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Alopécia, vasculite cutânea, dor no local de injeção, exantema
<i>Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor músculo-esquelética
	Frequentes	Osteoporose
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Pouco frequentes	Hematuria, proteinúria

Em doentes com VIH

Em ensaios clínicos, os únicos efeitos indesejáveis que foram consistentemente considerados como relacionados com a administração de filgrastim foram a dor músculo-esquelética, a dor óssea predominantemente ligeira a moderada e a mialgia. A incidência destes efeitos adversos foi semelhante à que é notificada nos doentes oncológicos.

O aumento do baço foi relatado como estando relacionado com o tratamento com filgrastim em < 3% dos doentes. Em todos os casos, o exame físico mostrou que este aumento era ligeiro ou moderado e que o decurso clínico foi benigno; nenhum dos doentes teve um diagnóstico de hiperesplenismo e nenhum dos doentes foi sujeito a esplenectomia. Como o aumento do baço é um facto comum em doentes com infecção por VIH e está presente em vários graus na maior parte dos doentes com SIDA, a relação com o tratamento com filgrastim é incerta.

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Frequentes	Disfunções esplênicas
<i>Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor músculo-esquelética

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

A interrupção da terapêutica com filgrastim provoca normalmente um decréscimo de 50 % no número de neutrófilos circulantes em 1 a 2 dias, voltando aos valores normais no espaço de 1 a 7 dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Factores de estimulação de colónias, código ATC: L03AA02

O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea. Filgrastim ratiopharm contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) provoca, num espaço de 24 horas, um forte aumento do número de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos. Em alguns doentes com NCG, o filgrastim pode também induzir um pequeno aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes relativamente aos valores de base; alguns destes doentes podem ter já eosinofilia ou basofilia antes do tratamento. O aumento das contagens de neutrófilos é dependente da dose, nas doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao filgrastim apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocítica e quimiotáctica. Após a suspensão do tratamento com filgrastim, o número de neutrófilos circulantes diminui em 50 % no espaço de 1 a 2 dias e para valores normais no espaço de 1 a 7 dias.

A utilização de filgrastim em doentes sujeitos a quimioterapia citotóxica conduz a reduções significativas na incidência, gravidade e duração da neutropenia e da neutropenia febril. O tratamento com filgrastim reduz significativamente a duração da neutropenia febril, a utilização de antibióticos e o tempo de hospitalização após quimioterapia de indução para o tratamento da leucemia mieloide aguda ou terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea. A incidência de febre e infecções documentadas não foi reduzida em qualquer um destes quadros clínicos. A duração da febre não diminuiu nos doentes sob terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

A utilização de filgrastim, quer isoladamente quer após quimioterapia citotóxica, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico. Estas CPSPs autólogas podem ser colhidas e perfundidas após terapêutica citostática de dose elevada, quer em substituição, quer como complemento do transplante de medula óssea. A perfusão de CPSPs acelera a recuperação hematopoiética reduzindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas.

Os receptores de CPSPs alogénicas mobilizadas com filgrastim têm uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa do tempo de recuperação não apoiada de plaquetas quando comparado com o transplante alogénico de medula óssea.

Um estudo retrospectivo europeu que avaliou a utilização de G-CSF após transplante alogénico de medula óssea em doentes com leucemias agudas sugeriu um aumento do risco de DEvH, mortalidade relacionada com o tratamento (MRT) e mortalidade quando o G-CSF foi administrado. Num estudo retrospectivo internacional separado, em doentes com leucemias mielogénicas agudas e crónicas, não foi observado um efeito no risco de DEvH, MRT e mortalidade. Uma meta-análise de estudos sobre transplantes alogénicos, incluindo os resultados de nove ensaios aleatorizados prospectivos, 8 estudos retrospectivos e 1 estudo caso-controlo, não detectou um efeito nos riscos de DEvH aguda, DEvH crónica e mortalidade precoce relacionada com o tratamento.

Risco relativo (IC de 95%) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea					
<i>Publicação</i>	<i>Período do estudo</i>	<i>N</i>	<i>DEvH de grau agudo II - IV</i>	<i>DEvH crónica</i>	<i>MRT</i>
Meta-análise (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudo retrospectivo europeu (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudo retrospectivo internacional (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a A análise inclui estudos que envolveram transplante de medula óssea durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF (factor estimulante de colónias de granulócitos-macrófagos)					
^b A análise inclui doentes que receberam transplante de medula óssea durante este período					

Antes do transplante de CPSPs alogénicas, a utilização de filgrastim para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis permite uma colheita de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal do receptor na maioria dos dadores, após duas leucaféreses. Aos dadores saudáveis é dada uma dose de 10 µg/kg/dia, administrada por via subcutânea durante 4 a 5 dias consecutivos.

A utilização de filgrastim em doentes, crianças ou adultos, com NCG (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica e neutropenia idiopática), induz um aumento sustentado das contagens absolutas de neutrófilos no sangue periférico e uma redução das infecções e eventos relacionados.

A utilização de filgrastim em doentes com infecção por VIH mantém as contagens dos neutrófilos dentro de valores normais, permitindo a administração programada de medicamentos anti-retrovirais e/ou de outros medicamentos mielossuppressores. Não existe evidência de que os doentes com infecção por VIH tratados com filgrastim apresentem um aumento da replicação do VIH.

Tal como com outros factores de crescimento hematopoiéticos, o G-CSF demonstrou *in vitro* propriedades estimuladoras sobre as células endoteliais humanas.

A eficácia e a segurança de Filgrastim ratiopharm foram avaliadas em estudos de fase III controlados e aleatorizados em cancro da mama, cancro dos pulmões e Linfoma Não Hodgkin. Não se observaram diferenças significativas entre o Filgrastim ratiopharm e o produto de referência relativamente à duração de neutropenia grave e à incidência de neutropenia febril.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Estudos cruzados, aleatorizados, oculto, de dose única em 196 voluntários saudáveis mostraram que o perfil farmacocinético de Filgrastim ratiopharm é comparável ao do produto de referência após administração subcutânea e intravenosa.

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

Em doentes oncológicos, o perfil farmacocinético de Filgrastim ratiopharm e do produto de referência é comparável após administração única e repetida por via subcutânea.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e tolerância local.

Os dados pré-clínicos de estudos convencionais de toxicidade de dose repetida revelaram os efeitos farmacológicos esperados incluindo aumentos da contagem de leucócitos, de hiperplasia mielóide na medula óssea, de hematopoiese extramedular e de aumento esplénico.

Não foi observado qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas ou sobre a gestação em ratos. Não existe qualquer evidência a partir de estudos em ratos e coelhos de que o filgrastim seja teratogénico. Foi observado um aumento da incidência de perda embrionária em coelhos mas não foi detectada qualquer malformação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Ácido acético glacial
Hidróxido de sódio
Sorbitol (E420)
Polissorbato 80
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Filgrastim ratiopharm não deve ser diluído em solução de cloreto de sódio.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de vidro e plástico excepto quando diluído nas condições mencionadas na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após diluição: A estabilidade físico-química para utilização da solução diluída para perfusão ficou demonstrada para 24 horas, quando conservada a temperaturas entre 2 °C e 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os prazos de conservação da solução antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder as 24 horas a temperatura entre 2 °C e 8 °C, excepto se a diluição tenha sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia de vidro tipo I com uma agulha de aço inoxidável permanentemente colocada.

Embalagens contendo 1, 5 ou 10 seringas pré-cheias com 0,8 ml de solução injectável ou para perfusão ou embalagens múltiplas contendo 10 (2 embalagens de 5) seringas pré-cheias com 0,8 ml de solução injectável ou para perfusão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se necessário, Filgrastim ratiopharm pode ser diluído numa solução de glicose a 50 mg/ml (5 %) para perfusão.

Não é recomendada, em qualquer momento, uma diluição para uma concentração final inferior a 0,2 MUI (2 µg)/ml.

Antes da administração, a solução deve ser inspeccionada visualmente. Apenas soluções límpidas e sem partículas devem ser utilizadas.

Para doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MUI (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (HSA) para uma concentração final de 2 mg/ml.

Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MUI (300 µg) devem ser administradas com 0,2 ml de solução de albumina humana a 200 mg/ml (20 %).

Quando diluído numa solução de a 50 mg/ml (5 %) para perfusão, Filgrastim ratiopharm é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo PVC, poliolefina (um co-polímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Filgrastim ratiopharm não contém conservantes. Devido ao possível risco de contaminação microbiana, as seringas de Filgrastim ratiopharm destinam-se apenas a administração única.

A exposição accidental a temperaturas de congelação não afecta negativamente a estabilidade de Filgrastim ratiopharm.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Alemanha
info@ratiopharm.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/449/005
EU/1/08/449/006
EU/1/08/449/007
EU/1/08/449/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

15/09/2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lituânia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

• **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de Farmacovigilância

O Titular de AIM deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 2.1 incluído no Módulo 1.8.1 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto se encontra no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da AIM compromete-se a efectuar os estudos e as actividades adicionais de Farmacovigilância, como descrito na versão 5 do Plano de Gestão do Risco (PGR) incluído no Módulo 1.8.2 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado e todas as actualizações posteriores ao Plano de Gestão de Risco acordado com o CHMP.

De acordo com a Norma orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão de Risco para medicamentos de uso humano, o PGR actualizado deve ser submetido em simultâneo com o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Para além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando existe informação nova com possível impacto na actual Especificação de Segurança Plano de Farmacovigilância ou actividades de minimização de risco
- Num período de 60 dias após ter sido atingido um marco importante (farmacovigilância e minimização de risco)
- A pedido da EMEA

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem Exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml solução injectável ou para perfusão

Filgrastim

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 30 milhões de unidades internacionais [MUI] (300 micrograma) de filgrastim em 0,5 ml de solução injectável ou para perfusão (60 MUI/ml, 600 µg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Hidróxido de sódio, ácido acético glacial, sorbitol, polissorbato 80, água para preparações injectáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável ou para perfusão

1 seringa pré-cheia com 0,5 ml

5 seringas pré-cheias com 0,5 ml

10 seringas pré-cheias com 0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Alemanha
info@ratiopharm.de

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/449/001 1 seringa pré-cheia
EU/1/08/449/002 5 seringas pré-cheias
EU/1/08/449/004 10 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem Exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml solução injectável ou para perfusão

Filgrastim

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 48 milhões de unidades internacionais [MUI] (480 micrograma) de filgrastim em 0,8 ml de solução para injeção ou para perfusão (60 MUI/ml, 600 µg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Hidróxido de sódio, ácido acético glacial, sorbitol, polissorbato 80, água para preparações injectáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável ou para perfusão

1 seringa pré-cheia com 0,8 ml

5 seringas pré-cheias com 0,8 ml

10 seringas pré-cheias com 0,8 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Alemanha
info@ratiopharm.de

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/449/005 1 seringa pré-cheia
EU/1/08/449/006 5 seringas pré-cheias
EU/1/08/449/008 10 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo Invólucro Exterior em Embalagens Múltiplas envolvidas em Película Transparente – Incluindo Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml solução injectável ou para perfusão

Filgrastim

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 30 milhões de unidades internacionais [MUI] (300 micrograma) de filgrastim em 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 micrograma/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Hidróxido de sódio, ácido acético glacial, sorbitol, polissorbato 80, água para preparações injectáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável ou para perfusão

10 seringas pré-cheias com 0,5 ml

Embalagens múltiplas contendo 2 embalagens, cada contendo 5 seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Alemanha
info@ratiopharm.de

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/449/003 2 x 5 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo Invólucro Exterior em Embalagens Múltiplas envolvidas em Película Transparente – Incluindo Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml solução injectável ou para perfusão

Filgrastim

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 48 milhões de unidades internacionais [MUI] (480 micrograma) de filgrastim em 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 micrograma/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Hidróxido de sódio, ácido acético glacial, sorbitol, polissorbato 80, água para preparações injectáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável ou para perfusão

10 seringas pré-cheias com 0,8 ml

Embalagens múltiplas contendo 2 embalagens, cada contendo 5 seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Alemanha
info@ratiopharm.de

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/449/007 2 x 5 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO

Embalagens Múltiplas – Sem Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml solução injectável ou para perfusão

Filgrastim

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 30 milhões de unidades internacionais [MUI] (300 micrograma) de filgrastim em 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 micrograma/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Hidróxido de sódio, ácido acético glacial, sorbitol, polissorbato 80, água para preparações injectáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável ou para perfusão

5 seringas pré-cheias com 0,5 ml

Embalagens múltiplas contendo 2 embalagens, cada contendo 5 seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Alemanha
info@ratiopharm.de

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/449/003 2 x 5 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO

Embalagens Múltiplas – Sem Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml solução injectável ou para perfusão

Filgrastim

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 48 milhões de unidades internacionais [MUI] (480 micrograma) de filgrastim em 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 micrograma/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Hidróxido de sódio, ácido acético glacial, sorbitol, polissorbato 80, água para preparações injectáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável ou para perfusão

5 seringas pré-cheias com 0,8 ml

Embalagens múltiplas contendo 2 embalagens, cada contendo 5 seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Alemanha
info@ratiopharm.de

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/449/007 2 x 5 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml solução injectável ou para perfusão

Filgrastim

SC
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml solução injectável ou para perfusão

Filgrastim

SC

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,8 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml solução injectável ou para perfusão
Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml solução injectável ou para perfusão

Filgrastim

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Filgrastim ratiopharm e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Filgrastim ratiopharm
3. Como utilizar Filgrastim ratiopharm
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Filgrastim ratiopharm
6. Outras informações

1. O QUE É Filgrastim ratiopharm E PARA QUE É UTILIZADO

O que é Filgrastim ratiopharm

Filgrastim ratiopharm contém como substância activa o filgrastim. O filgrastim é uma proteína produzida por biotecnologia na bactéria chamada *Escherichia coli*. Pertence a um grupo de proteínas chamadas citocinas e é muito idêntica a uma proteína natural (factor de estimulação de colónias de granulócitos [G-CSF] produzida pelo nosso próprio corpo. O filgrastim estimula a medula óssea (o tecido onde são produzidas novas células sanguíneas) para produzir maior número de células sanguíneas, principalmente alguns tipos de glóbulos brancos. Os glóbulos brancos são muito importantes, principalmente no combate a infecções.

Para que é utilizado Filgrastim ratiopharm

O seu médico prescreveu-lhe Filgrastim ratiopharm para estimular o seu corpo a produzir mais glóbulos brancos. O seu médico explicar-lhe-á por que está a ser tratado com Filgrastim ratiopharm. Filgrastim ratiopharm é indicado no tratamento das seguintes condições:

- quimioterapia,
- transplante da medula óssea
- neutropenia crónica grave
- neutropenia em doentes com infecção por VIH
- mobilização de células progenitoras do sangue periférico

2. ANTES DE UTILIZAR Filgrastim ratiopharm

Não utilize Filgrastim ratiopharm

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao filgrastim ou a qualquer outro componente de Filgrastim ratiopharm.

Tome especial cuidado com Filgrastim ratiopharm

- se teve tosse, febre e dificuldade em respirar. Pode ser uma consequência de uma perturbação pulmonar (ver secção“4.Efeitos secundários possíveis”).
- se tem anemia das células falciformes; ou

- se apresentar dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro. Pode ser uma consequência de uma perturbação do baço (ver secção “4. Efeitos secundários possíveis”).

Terá de realizar várias análises sanguíneas durante o tratamento com Filgrastim ratiopharm para realizar a contagem do número de neutrófilos e de outros glóbulos brancos no seu sangue. Isto será uma indicação para o seu médico sobre a eficácia do tratamento e também sobre a necessidade de continuar o tratamento.

Utilizar Filgrastim ratiopharm com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Filgrastim ratiopharm não foi testado em mulheres grávidas. É muito importante informar o seu médico caso se encontre grávida, se pensa que está grávida ou se planeia engravidar, pois o médico pode decidir que não deve tomar este medicamento.

Não se sabe de o filgrastim passa para o leite materno. Por esse motivo, o seu médico pode decidir que não deve tomar este medicamento se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir cansaço, não conduza ou não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Filgrastim ratiopharm

Este medicamento contém sorbitol (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. COMO UTILIZAR Filgrastim ratiopharm

Utilizar Filgrastim ratiopharm sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual é...

A quantidade de Filgrastim ratiopharm de que necessita depende da condição para a qual está a tomar Filgrastim ratiopharm e da sua massa corporal. O seu médico irá indicar-lhe quando deve parar de utilizar Filgrastim ratiopharm. É bastante normal receber vários ciclos de tratamento com Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm e quimioterapia

A dose habitual é de 0,5 milhões de unidades internacionais (MUI) por quilograma de peso corporal por dia. Por exemplo, se pesa 60 kg, a sua dose diária vai ser de 30 milhões de unidades internacionais (MUI). O seu tratamento normalmente dura cerca de 14 dias. No entanto, em alguns tipos de doenças poderá ser necessário manter o tratamento durante cerca de um mês.

Filgrastim ratiopharm e transplante de medula óssea

A dose inicial habitual é de 1 milhão de unidades internacionais (MUI) por quilograma de peso corporal por dia. Por exemplo, se pesa 60 kg, a sua dose diária vai ser de 60 milhões de unidades internacionais (MUI). A sua primeira dose de Filgrastim ratiopharm será administrada normalmente 24 horas após a quimioterapia, mas no período de 24 horas após receber o seu transplante de medula óssea. O seu médico irá depois analisar diariamente o seu sangue para ver como está a decorrer o seu tratamento e da duração do mesmo e para descobrir a dose mais adequada para si. O tratamento será interrompido quando os glóbulos brancos do seu sangue atingirem um certo número.

Filgrastim ratiopharm e neutropenia crónica grave

A dose inicial habitual varia entre os 0,5 e os 1,2 milhões de unidades internacionais (MUI) por quilograma de peso corporal por dia, dados numa única dose ou em doses divididas. O seu médico irá analisar o seu sangue para ver como está a decorrer o seu tratamento e para saber qual será a melhor dose para si. Para a neutropenia é necessário um tratamento a longo prazo com Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm neutropenia em doentes com infecção por VIH

A dose inicial habitual encontra-se entre 0,1 e 0,4 milhões de unidades internacionais (MUI) por quilograma de peso corporal por dia. O seu médico irá realizar regularmente análises sanguíneas para saber qual a eficácia do tratamento. Depois do número de glóbulos brancos ter voltado ao normal é possível reduzir a frequência da administração para menos de uma dose por dia. O seu médico irá continuar a testar regularmente o seu sangue e irá indicar qual a melhor dose para si. Pode ser necessário um tratamento de longo prazo com Filgrastim ratiopharm para manter um número normal de glóbulos brancos no seu sangue.

Filgrastim ratiopharm e mobilização de células progenitoras do sangue periférico

Se é dador de células progenitoras para si próprio, a dose habitual é de 0,5 a 1 milhão de unidades internacionais (MUI) por quilograma de peso corporal por dia. O tratamento com Filgrastim ratiopharm dura até 2 semanas e pode ser mais longo em casos excepcionais. O seu médico irá analisar o seu sangue para determinar qual é a altura ideal para realizar a colheita das células progenitoras.

Se é um dador de células progenitoras para outra pessoa, a dose usual é de 1 milhão de unidades internacionais (MUI) por quilograma de peso corporal por dia. O tratamento com Filgrastim ratiopharm dura 4 a 5 dias.

Método de administração

Este medicamento é administrado por injeção, seja através de perfusão intravenosa (gota a gota) ou nos tecidos imediatamente abaixo da pele. Este método é conhecido por injeção subcutânea (SC). Se a administração vai ser feita por via subcutânea, o seu médico pode sugerir que aprenda a dar as injeções a si próprio. O seu médico ou enfermeiro irão explicar-lhe como deve dar as injeções. Não tente dar as injeções a si próprio sem primeiro receber esta formação. Alguma da informação necessária é apresentada no final deste folheto, mas o tratamento correcto da sua doença necessita de cooperação constante e próxima com o seu médico.

Cada seringa pré-cheia destina-se exclusivamente a uma utilização única.

Se utilizar mais Filgrastim ratiopharm do que deveria

Se utilizar mais Filgrastim ratiopharm do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Filgrastim ratiopharm

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma injeção que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Filgrastim ratiopharm

Antes de parar de tomar Filgrastim ratiopharm fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Filgrastim ratiopharm pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

As seguintes classes de frequências são utilizadas na avaliação dos efeitos indesejáveis

Muito frequentes: mais do que 1 doente em cada 10

Frequentes: 1 a 10 doentes em cada 100

Pouco frequentes:	1 a 10 doentes em cada 1.000
Raros:	1 a 10 doentes em cada 10.000
Muito raros:	menos de 1 doente em cada 10.000
Desconhecido:	a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Foram notificadas reacções de tipo alérgico ao filgrastim, incluindo erupções cutâneas, inchaços na pele que provocam comichão e anafilaxia (fraqueza, queda na tensão arterial, dificuldades em respirar e inchaço da cara). Se julga estar a ter este tipo de reacção, suspenda a injeção com Filgrastim ratiopharm e procure ajuda médica imediatamente.

Aumento do tamanho do baço e casos muito raros de rupturas esplénicas foram notificados. Alguns casos de ruptura esplénica foram fatais.

É importante que contacte **imediatamente o seu médico** se sentir **dor na parte superior esquerda do seu abdómen ou dor no ombro esquerdo**, já que estas dores podem estar relacionadas com problemas com o seu baço.

É também muito importante informar o seu médico se pensa que tem uma infecção. Há muitas formas de uma infecção se manifestar. Deve estar atento a temperaturas iguais ou superiores a 37,8 °C, a calafrios ou outros sinais de infecção, tais como erupções na pele, inflamação da garganta, diarreia, dor nos ouvidos, dificuldade ou dor em respirar ou problemas como tosse, pieira. Se tiver febre ou qualquer outro destes sintomas contacte imediatamente o seu médico ou dirija-se ao Hospital mais próximo.

Se tiver Anemia das Células Falciformes, informe o seu médico antes de começar a tomar Filgrastim ratiopharm. Alguns doentes com Anemia das Células Falciformes a quem foi administrado filgrastim apresentaram crises falciformes.

Muito frequentemente o filgrastim pode originar dor óssea e muscular em algumas pessoas. Pergunte ao seu médico qual o medicamento que pode tomar para o ajudar a suportar estas dores.

Poderá sentir os seguintes efeitos indesejáveis adicionais:

- redução nos glóbulos vermelhos que pode causar palidez e causar fraqueza ou sensação de falta de ar, redução do número de plaquetas, que aumenta o risco de hemorragia ou o aparecimento de nódos negras, aumento dos glóbulos brancos
- rejeição de medula óssea transplantada (frequência desconhecida)
- níveis elevados de algumas das enzimas sanguíneas ou hepáticas, níveis sanguíneos elevados de ácido úrico, níveis sanguíneos baixos de glucose
- dor de cabeça
- diminuição transitória da tensão arterial e vasculopatias (que podem provocar dor, vermelhidão e inchaço dos membros)
- sangrar do nariz, tosse, garganta irritada
- tosse, febre e dificuldade respiratória ou tossir sangue (frequência desconhecida)
- sensação de enjoo, vómitos, prisão de ventre, diarreia, perda de apetite, mucosite (inflamação dolorosa e ulceração do revestimento da membrana da mucosa do tracto digestivo)
- dor e dificuldades na passagem da urina (muito raro), sangue na urina, proteínas na urina
- fígado aumentado
- inflamação dos vasos sanguíneos, geralmente com erupção cutânea (muito raro), o aparecimento de lesões acinzentadas, inchadas e dolorosas nos membros (algumas vezes na face e pescoço), acompanhadas de febre (síndrome de Sweet, muito raro), queda de cabelo, dor no local da injeção, erupção
- dor na articulação; dor no peito; agravamento de estados reumáticos; perda de cálcio dos ossos; dor e inchaço das articulações, semelhante a gota (frequência desconhecida)
- fadiga, fraqueza generalizada, dor inespecífica.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR Filgrastim ratiopharm

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Filgrastim ratiopharm após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na seringa pré-cheia, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não utilize Filgrastim ratiopharm se verificar que está turvo ou que contém quaisquer partículas.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Filgrastim ratiopharm

- A substância activa é filgrastim. Cada ml de solução injectável ou para perfusão contém 60 milhões de unidades internacionais [MUI] (600 micrograma) de filgrastim.
Filgrastim ratiopharm 30 MUI/ 0,5ml Cada seringa pré-cheia contém 30 milhões de unidades internacionais [MUI] (300 micrograma) de filgrastim em 0,5 ml de solução.
Filgrastim ratiopharm 48 MUI/ 0,5ml: Cada seringa pré-cheia contém 48 milhões de unidades internacionais [MUI] (480 micrograma) de filgrastim em 0,8 ml de solução.
- Os outros componentes são: Hidróxido de sódio, ácido acético glacial, sorbitol, polissorbato 80, água para preparações injectáveis.
Encontra informação detalhada sobre o componente sorbitol (um açúcar) na secção 2. no capítulo com o título “Informações importantes sobre alguns componentes de Filgrastim ratiopharm”.

Qual o aspecto de Filgrastim ratiopharm e conteúdo da embalagem

Filgrastim ratiopharm é uma solução injectável ou para perfusão numa seringa pré-cheia. Filgrastim ratiopharm é uma solução límpida e incolor. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml ou 0,8 ml de solução.

Filgrastim ratiopharm está disponível em embalagens de 1, 5 ou 10 seringas pré-cheias ou embalagens múltiplas de 10 (2 embalagens de 5). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Alemanha
info@ratiopharm.de

Fabricante

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

ratiopharm Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 2 761 10 11

България

ratiopharm GmbH, Германия
Тел: +49 731 402 02

Česká republika

ratiopharm CZ s.r.o.
Tel: +420 2 510 21 122

Danmark

ratiopharm A/S
Tlf: +45 45 46 06 60

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

ratiopharm Eesti büroo
Tel: +372 6838 006

Ελλάδα

ratiopharm GmbH, Γερμανία
Τηλ: +49 731 402 02

España

ratiopharm España, S.A.
Division ratiopharm direct
Tel: +34 91 567 29 70

France

Laboratoire ratiopharm S.A.
Tél: +33 1 42 07 97 04

Ireland

ratiopharm UK Ltd, United Kingdom
Tel: +44 239 238 6330

Ísland

ratiopharm GmbH, Þýskaland
Sími: +49 731 402 02

Italia

ratiopharm Italia s.r.l.
Division ratiopharm direct
Tel: +39 02 28 87 71

Κύπρος

ratiopharm GmbH, Γερμανία
Τηλ: +49 731 402 02

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm S.A. Luxembourg
Tél/Tel: +35 2 40 37 27

Magyarország

ratiopharm Hungária Kft.
Tel: +36 1 273 2730

Malta

ratiopharm GmbH, Il Ġermanja
Tel: +49 731 402 02

Nederland

ratiopharm Nederland bv
Tel: +31 75 653 00 00

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

ratiopharm Polska Sp.z.o.o
Tel: +48 22 335 39 20

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 424 80 00

România

ratiopharm GmbH, Germania
Tel: +49 731 402 02

Slovenija

ratiopharm GmbH, Nemčija
Tel: +49 731 402 02

Slovenská republika

ratiopharm Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 57 200 300

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

ratiopharm AB
Tel: +46 42 37 0740

Latvija
ratiopharm Latvijas pārstāvniecība
Tel: +371 67499110

United Kingdom
ratiopharm UK Ltd
Tel: +44 239 238 6330

Lietuva
ratiopharm atstovas Lietuvoje
Tel: + 370 5 212 3295

Este folheto foi aprovado pela última vez em

INSTRUÇÕES PARA AUTO-INJECCÃO

Esta secção contém informação sobre como administrar a si próprio uma injeção de Filgrastim ratiopharm. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro. É igualmente importante que deite fora a seringa num contentor à prova de furos. Se tiver dúvidas sobre como se auto-injectar ou quaisquer outras questões informe-se com o seu médico ou enfermeiro.

Como injecto Filgrastim ratiopharm a mim próprio?

Necessita de se injectar no tecido imediatamente sob a pele. Esta via de administração designa-se por injeção subcutânea. Necessita de administrar as suas injeções à mesma hora todos os dias.

Equipamento de que necessita

Para que possa administrar a si próprio uma injeção subcutânea, necessita de:

- uma seringa pré-cheia de Filgrastim ratiopharm.
- algodão embebido em álcool ou algo semelhante.
- um recipiente à prova de furos (contentor plástico fornecido pelo hospital ou pela farmácia) para eliminar as seringas utilizadas de um modo seguro.

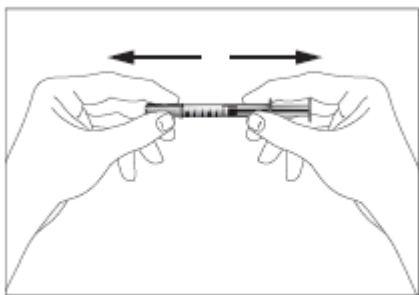
O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Filgrastim ratiopharm?

1. Tente auto-injectar-se aproximadamente à mesma hora todos os dias.
2. Retire a seringa pré-cheia de Filgrastim ratiopharm do frigorífico.
3. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (VAL). Não utilizar se tiver sido ultrapassado o último dia do mês apresentado.
4. Verifique o aspecto de Filgrastim ratiopharm. Deve ser um líquido límpido e incolor. Se detectar partículas não o deve utilizar.
5. Para uma injeção mais confortável, deixe a seringa pré-cheia repousar cerca de 30 minutos para atingir a temperatura ambiente ou segure suavemente a seringa pré-cheia na mão durante alguns minutos. Não aqueça Filgrastim ratiopharm de qualquer outra forma (por exemplo, não o aqueça no microondas ou em água quente).
6. *Não* remova o selo da seringa antes de estar pronto para se injectar.
7. *Lave bem as mãos.*
8. Encontre um local confortável e bem iluminado e coloque tudo o que necessita num local de fácil alcance (a seringa pré-cheia de Filgrastim ratiopharm, o algodão embebido em álcool e o contentor para seringas).

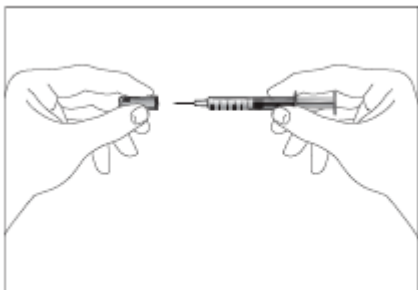
Como preparo a minha injeção de Filgrastim ratiopharm?

Antes de se injectar Filgrastim ratiopharm deve fazer o seguinte:

1. Segure a seringa na vertical e retire com cuidado a cobertura da agulha sem torcer. Puxe na mesma direcção como mostrado nas figuras 1 e 2. Não toque na agulha nem empurre o êmbolo.



1



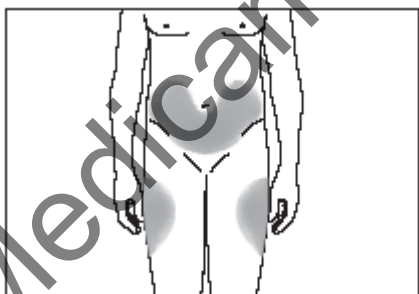
2

2. Pode detectar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Se houver bolhas de ar, bata suavemente na seringa com os dedos até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. Com a seringa apontada para cima, faça sair o ar da seringa empurrando o êmbolo para cima.
3. A seringa possui uma escala no reservatório da seringa. Empurre o êmbolo para cima até ao número (ml) na seringa que corresponde à dose de Filgrastim ratiopharm que o médico lhe prescreveu.
4. Verifique novamente para se assegurar que a dose correcta de Filgrastim ratiopharm se encontra na seringa.
5. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

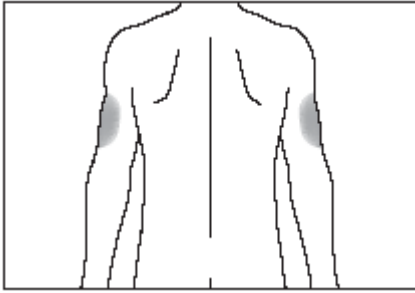
Onde devo administrar a minha injeção?

Os locais mais adequados para se injectar são:

- a parte superior das coxas; e
- o abdómen, excepto a área em volta do umbigo (ver figura 3).



3



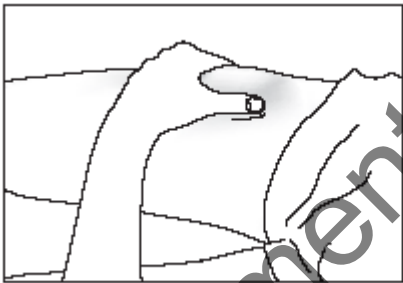
4

Caso seja outra pessoa a injectá-lo, podem utilizar a parte posterior dos seus braços (ver figura 4).

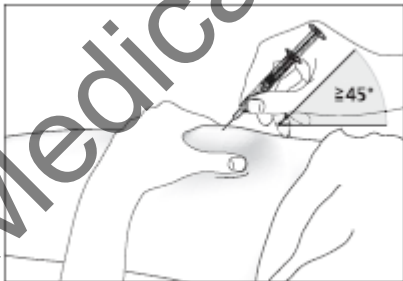
É aconselhável alterar o local de injeção todos os dias para evitar o risco de inflamação em qualquer um dos locais.

Como administro a minha injeção?

1. Desinfecte a pele utilizando algodão embebido em álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 5).
2. Introduza a agulha completamente na pele como lhe foi mostrado pelo seu enfermeiro ou médico (ver figura 6).
3. Puxe ligeiramente o êmbolo para verificar que nenhum vaso sanguíneo foi perfurado. Caso veja sangue na seringa, remova a agulha e volte a introduzi-la noutra local.
4. Injecte o líquido de forma lenta e uniforme, mantendo sempre a pele presa.
5. Injecte unicamente a dose que o médico lhe indicou.
6. Após injectar o líquido, remova a agulha e solte a pele.
7. Utilize cada seringa unicamente para uma injeção. Não utilize qualquer Filgrastim ratiopharm que tenha permanecido na seringa.



5



6

Lembre-se

Se tiver alguns problemas, peça ajuda e aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro.

Eliminar seringas utilizadas

- Não volte a colocar a tampa em agulha utilizadas.

- Coloque as seringas utilizadas no contentor à prova de furos e mantenha o contentor fora da vista e do alcance das crianças.
- Elimine o contentor à prova de furos cheio segundo as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Nunca coloque as seringas utilizadas no caixote de lixo doméstico.

A SEGUINTE INFORMAÇÃO DESTINA-SE SOMENTE A MÉDICOS OU PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

Filgrastim ratiopharm não contém nenhum conservante. Devido ao possível risco de contaminação, as seringas de Filgrastim ratiopharm destinam-se apenas a administração única.

A exposição accidental a temperaturas de congelação não afecta adversamente a estabilidade de Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm não deve ser diluído com solução de cloreto de sódio. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos excepto os abaixo mencionados. O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de vidro e plástico excepto quando diluído, como abaixo mencionado.

Se necessário, Filgrastim ratiopharm pode ser diluído numa solução de glicose a 50 mg/ml (5 %) para perfusão.

Não é recomendada, em qualquer momento, uma diluição para uma concentração final inferior a 0,2 MUI (2 µg)/ml. Antes da administração, a solução deve ser inspeccionada visualmente. Apenas soluções límpidas e sem partículas devem ser utilizadas. Para doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MUI (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (HSA) para uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo. Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MUI (300 µg) devem ser administradas com 0,2 ml de solução de albumina humana a 20 %. Quando diluído numa solução de a 50 mg/ml (5 %) para perfusão, Filgrastim ratiopharm é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo PVC, poliolefina (um co-polímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Após diluição: A estabilidade físico-química para utilização da solução diluída para perfusão ficou demonstrada para 24 horas, quando conservada a temperaturas entre 2 °C e 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os prazos de conservação da solução antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder as 24 horas a temperatura entre 2 °C e 8 °C, excepto se a diluição tenha sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas.