

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Grastofil 30 MU/0,5 ml solução injetável/para perfusão em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 60 milhões de unidades (MU) (equivalente a 600 microgramas [μg]) de filgrastim.

Cada seringa com 0,5 ml de solução contém 30 MU (300 microgramas) de filgrastim (600 microgramas/mlml).

O filgrastim é um fator metionil recombinante de estimulação das colónias de granulócitos humanos, produzido por tecnologia recombinante do ADN em *Escherichia coli* (BL21).

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução contém 50 mg de sorbitol (E420) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável/para perfusão

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Grastofil é indicado para a redução da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para doenças malignas (com exceção da leucemia mieloide crónica e de síndromes mielodisplásicas) e para a redução da duração da neutropenia em doentes a fazerem terapêutica mieloablativa seguida de transplante da medula óssea, considerados como tendo um risco elevado de neutropenia grave prolongada.

A segurança e eficácia de Grastofil são similares nos adultos, crianças e adolescentes a receberem quimioterapia citotóxica.

Grastofil é indicado para a mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSPs).

Em doentes, crianças ou adultos, com neutropenia congénita grave, cíclica ou idiopática com uma contagem absoluta de neutrófilos (ACN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, e com antecedentes de infeções graves ou recorrentes, há indicação para a administração a longo prazo de Grastofil para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e duração de acontecimentos relacionados com infeção.

Grastofil é indicado para o tratamento da neutropenia persistente (ANC inferior ou igual a $1,0 \times 10^9/l$) em doentes com infeção avançada pelo VIH, de modo a reduzir o risco de infeções bacterianas quando as outras opções existentes para lidar com a neutropenia não são apropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Grastofil só deve ser administrada em colaboração com um centro de oncologia com experiência no tratamento com o fator de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF) e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e aférese devem ser realizados em colaboração com um centro de oncologia/hematologia com experiência adequada neste campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas possa ser efetuada corretamente.

Quimioterapia citotóxica estabelecida

Posologia

A dose recomendada de Grastofil é 0,5 MU/kg/dia (5 microgramas/kg/dia). A primeira dose de Grastofil deve ser administrada pelo menos de 24 horas após a quimioterapia citotóxica. Em estudos clínicos aleatorizados foi utilizada uma dose subcutânea de 230 microgramas/m²/dia (4-8,4 microgramas/kg/dia).

A administração diária de Grastofil deve continuar até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Após uma quimioterapia estabelecida para tumores sólidos, linfomas e leucemias linfóides, prevê-se que a duração do tratamento necessária para atingir estes critérios seja no máximo de 14 dias. Após o tratamento de indução e consolidação para a leucemia mieloide aguda, a duração do tratamento poderá ser substancialmente maior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e esquema de quimioterapia citotóxica utilizada.

Nos doentes submetidos a quimioterapia citotóxica, observa-se um aumento transitório das contagens de neutrófilos, normalmente 1 a 2 dias após o início da terapêutica com Grastofil. No entanto, para se obter uma resposta terapêutica sustida, a terapêutica com Grastofil não deve ser interrompida antes que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Não se recomenda a interrupção prematura da terapêutica com Grastofil, antes de ser atingido o limiar mínimo previsto de neutrófilos.

Modo de administração

Grastofil pode ser administrado por injeção subcutânea diária ou, em alternativa, por perfusão intravenosa diária diluído em solução de glucose a 5% administrada durante 30 minutos (ver secção 6.6). Na maior parte dos casos prefere-se a via subcutânea. Existe alguma evidência obtida num estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. Contudo, não foi estabelecida a relevância clínica desta observação em relação à administração de doses múltiplas. A escolha da via dependerá das circunstâncias clínicas individuais.

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

Posologia

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

Assim que o limiar mínimo de neutrófilos tiver sido ultrapassado, a dose diária de Grastofil deve ser titulada de acordo com a resposta neutrofilica, como se indica a seguir:

Contagem absoluta de neutrófilo (CAN)	Ajuste da dose de Grastofil
CAN > 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 dias consecutivos	Diminuir para 0,5 MU/kg/dia (5 microgramas/kg/dia)
Depois, se a CAN se mantiver > 1,0 x 10 ⁹ /l	Descontinuar o tratamento com Grastofil

durante mais de 3 dias consecutivos	
Se a CAN diminuir para $< 1,0 \times 10^9/l$ durante o período de tratamento, a dose de Grastofil deve ser novamente aumentada de acordo com os passos acima descritos.	
CAN = Contagem Absoluta de Neutrófilos	

Modo de administração

Grastofil pode ser administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos ou 24 horas, ou administrado por perfusão subcutânea contínua durante 24 horas. Grastofil deve ser diluído em 20 ml de solução de glucose a 5% (ver secção 6.6).

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

Posologia

A dose recomendada de Grastofil para a mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia é de 1,0 MU/kg/dia (10 microgramas/kg/dia) durante 5 a 7 dias consecutivos. O esquema de leucaférese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6, o que é frequentemente suficiente. Noutras circunstâncias, podem ser necessárias leucaféreses adicionais. A administração de Grastofil deve continuar até à última leucaférese.

A dose recomendada de Grastofil para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MU/kg/dia (5 microgramas/kg/dia), desde o primeiro dia após terminar a quimioterapia até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Deve efetuar-se a leucaférese durante o período em que a CAN aumenta de $< 0,5 \times 10^9/l$ para $> 5,0 \times 10^9/l$. Para doentes que não foram submetidos a quimioterapia intensiva, uma leucaférese é muitas vezes suficiente. Noutras circunstâncias, são recomendadas leucaféreses adicionais.

Modo de administração

Grastofil para mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia

Grastofil pode ser administrado por perfusão subcutânea contínua durante 24 horas ou por injeção subcutânea. Para perfusões, Grastofil deve ser diluído em 20 ml de solução de glucose a 5% (ver secção 6.6).

Grastofil para mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora

Grastofil deve ser administrado por injeção subcutânea.

Para a mobilização de CPSP em dadores normais antes de um transplante alogénico de CPSP

Posologia

Para a mobilização de CPSP em dadores normais, Grastofil deve ser administrado na dose de 1,0 MU/kg/dia (10 microgramas/kg/dia), durante 4 a 5 dias consecutivos. A leucaférese deve ser iniciada no dia 5 devendo continuar, se necessário, até ao dia 6 com o objetivo de efetuar a colheita de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal do recetor.

Modo de administração

Grastofil deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Posologia

Neutropenia congénita: a dose inicial recomendada é de 1,2 MU/kg/dia (12 microgramas/kg/dia) como dose única ou em doses divididas.

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

Ajustes posológicos: Grastofil deve ser administrado diariamente por injeção subcutânea até que tenha sido atingida a contagem de neutrófilos de mais de $1,5 \times 10^9/l$ e possa ser mantida neste nível. Quando tiver sido obtida a resposta, deve estabelecer-se 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 em intervalos de 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 infeções graves, pode ser considerado um esquema mais rápido de aumento das doses. Em estudos clínicos, 97% dos doentes que responderam, apresentaram uma resposta completa com doses $\leq 2,4$ MU/kg/dia (24 microgramas/kg/dia). Não foi estabelecida a segurança da administração prolongada de Grastofil em doses superiores a 2,4 MU/kg/dia (24 microgramas/kg/dia) em doentes com NCG.

Modo de administração

Neutropenia congénita, idiopática ou cíclica: Grastofil deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com infeção por VIH

Posologia

Para reversão da neutropenia

A dose inicial recomendada de Grastofil é 0,1 MU/kg/dia (1 micrograma/kg/dia) com titulação da dose até um máximo de 0,4 MU/kg/dia (4 microgramas/kg/dia) até uma contagem normal de neutrófilos é atingido e pode ser mantida ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Em estudos clínicos, $\geq 90\%$ dos doentes responderam a estas doses, alcançando uma inversão de neutropenia em uma mediana de 2 dias.

Num pequeno número de doentes ($< 10\%$), doses até 1,0 MU/kg/dia (10 microgramas/kg/dia) foram necessários para alcançar a reversão da neutropenia.

Para manutenção de uma contagem normal de neutrófilos

Quando tiver sido obtida a reversão da neutropenia, deve estabelecer-se a dose mínima eficaz para manter uma contagem normal de neutrófilos. Recomenda-se, como ajuste da dose inicial, a administração em dias alternados de 30 MU/dia (300 microgramas/dia). Os valores da CAN dos doentes podem determinar que seja necessário um ajuste adicional da dose para manter a contagem de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$. Em estudos clínicos, foram necessárias doses de 30 MU/dia (300 microgramas/dia) administradas 1 a 7 dias por semana para manter a $CAN > 2,0 \times 10^9/l$, com uma frequência de administrações mediana de 3 dias por semana. Pode ser necessária uma administração prolongada para manter a contagem de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$.

Modo de administração

Reversão da neutropenia ou manutenção de uma contagem normal de neutrófilos: Grastofil deve ser administrado por injeção subcutânea.

Populações especiais

Doentes idosos

Os estudos clínicos com filgrastim incluíram um pequeno número de doentes idosos. No entanto, não se realizaram estudos especiais neste grupo e, portanto, não podem ser feitas recomendações posológicas específicas.

Doentes com compromisso renal/hepático

Os estudos realizados com o filgrastim em doentes com compromisso grave da função hepática ou renal demonstram que exibe um perfil farmacocinético e farmacodinâmico semelhante ao observado em indivíduos normais. Não são necessários ajustes posológicos nestas circunstâncias.

Doentes pediátricos com situações de NCG e neoplasias

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

Dados de estudos clínicos em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos, crianças e adolescentes a receberem quimioterapia citotóxica.

As recomendações posológicas em doentes pediátricos são as mesmas que nos adultos a receberem quimioterapia citotóxica mielossupressora.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Advertências especiais e precauções em todas as indicações

Hipersensibilidade

Em doentes tratados com filgrastim foi notificada hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorreram nos tratamentos iniciais ou subsequentes. Descontinuar permanentemente o filgrastim em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar filgrastim em doentes com história de hipersensibilidade ao filgrastim ou pegfilgrastim.

Reações adversas pulmonares

Foram notificadas reações adversas pulmonares, em especial doença pulmonar intersticial, após administração de G-CSF. Doentes com uma história recente de infiltrações pulmonares ou de pneumonia podem estar em maior risco. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia associados a sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar pode ser indicativo de sintomas preliminares de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). O tratamento com filgrastim deve ser descontinuado e administrado o tratamento apropriado.

Glomerulonefrite

Foi notificada glomerulonefrite em doentes a receberem filgrastim e pegfilgrastim. Geralmente, os acontecimentos de glomerulonefrite resolveram-se após a redução da dose ou a retirada de filgrastim e pegfilgrastim. Recomenda-se a monitorização da análise de urina.

Síndrome de extravasamento capilar

Foi notificada síndrome de extravasamento capilar, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, após a administração do fator de estimulação de colónias de granulócitos, que se caracteriza por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas de síndrome de extravasamento capilar devem ser vigiados de perto e receber tratamento sintomático convencional, o que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Esplenomegalia e rutura esplénica

Após administração de filgrastim, foram notificados casos geralmente assintomáticos de esplenomegalia e de rutura esplénica em doentes e dadores saudáveis. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. Portanto, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo exame clínico, ecografia). Um diagnóstico de rutura esplénica deve ser considerado em dadores e/ou doentes que refiram dor abdominal no quadrante superior esquerdo e/ou no ombro esquerdo. Foi observado que as reduções de dose de filgrastim atrasam ou cessam a progressão da esplenomegalia em doentes com neutropenia crónica grave, tendo sido necessária esplenectomia em 3% dos doentes.

Crescimento de células malignas

O fator de estimulação de colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro*, podendo também ser observados efeitos semelhantes em algumas células não mieloides *in vitro*.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crónica

A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com síndrome mielodisplásica ou com leucemia mieloide crónica não foram estabelecidas. O filgrastim não é indicado para utilização nestas situações. Deve ter-se especial cuidado para distinguir o diagnóstico de transformação blástica de uma leucemia mieloide crónica do de uma leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Tendo em consideração os dados limitados de segurança e de eficácia em doentes com LMA secundária, o filgrastim deve ser administrado com precaução. A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com LMA *de novo* com < 55 anos de idade, com indicadores citogenéticos favoráveis [t (8; 21), t (15; 17) e inv (16)] não foram estabelecidas.

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia em doentes medicados com filgrastim. As contagens de plaquetas devem ser frequentemente monitorizadas, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve ter-se em consideração a interrupção intermitente ou a diminuição da dose de filgrastim em doentes com neutropenia crónica grave que desenvolvam trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100 x 10⁹/l).

Leucocitose

Observaram-se contagens de leucócitos iguais ou superiores a 100 x 10⁹/l em menos de 5% dos doentes com cancro medicados com filgrastim em doses superiores a 0,3 MU/kg/dia (3 µg/kg/dia). Não foram notificados quaisquer efeitos indesejáveis diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. Contudo, devido aos riscos potenciais associados a leucocitose grave, deve ser realizada uma contagem de leucócitos em intervalos regulares durante a terapêutica com filgrastim. Se as contagens de leucócitos excederem 50 x 10⁹/l após o limiar mínimo previsto, o filgrastim deve ser imediatamente descontinuado. Quando administrado para mobilização de CPSP, o filgrastim deve ser interrompido ou a sua dose reduzida se a contagem de leucócitos aumentar para valores superiores a 70 x 10⁹/l.

Imunogenicidade

Tal como em todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. As taxas de formação de anticorpos contra o filgrastim são geralmente baixas. Como esperado para todos os biológicos, existem anticorpos de ligação, no entanto, estes não têm sido associados com atividade

neutralizante.

Aortite

Foi notificada aortite após a administração de G-CSF em indivíduos saudáveis e em doentes com cancro. Os sintomas observados incluem febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios (por exemplo, proteína C reativa e contagens de glóbulos brancos). Na maioria dos casos, a aortite foi diagnosticada por exame TC (Tomografia computadorizada) e geralmente resolvida após a retirada de G-CSF. Ver também a secção 4.8.

Advertências especiais e precauções associadas a comorbilidades

Precauções especiais no traço falciforme e na doença de células falciformes

Foram notificadas crises falciformes, em alguns casos fatais, em doentes com traço falciforme ou anemia de células falciformes com a utilização de filgrastim. Os médicos devem ter uma precaução especial quando prescrevem filgrastim a doentes com traço falciforme ou anemia das células falciformes.

Osteoporose

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

Precauções especiais em doentes oncológicos

O filgrastim não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica para além dos regimes posológicos estabelecidos.

Riscos associados ao aumento das doses de quimioterapia

Devem tomar-se precauções especiais durante o tratamento de doentes com doses elevadas de quimioterapia, dado que não está demonstrada uma melhor resposta tumoral e porque a intensificação das doses de medicamentos quimioterapêuticos pode causar um aumento das toxicidades, incluindo efeitos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos (queira consultar a informação de prescrição dos medicamentos de quimioterapia utilizados).

Efeito da quimioterapia sobre os eritrócitos e trombócitos

O tratamento com filgrastim isolado não previne a trombocitopenia nem a anemia causadas pela quimioterapia mielossupressora. Devido ao potencial de administração de doses mais elevadas de quimioterapia (por exemplo, as doses máximas do esquema prescrito), o doente pode ter um maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular do número de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se um cuidado especial quando se administram medicamentos quimioterapêuticos em monoterapia ou em associação, que são conhecidos por causarem trombocitopenia grave.

A utilização de células CPSP mobilizadas por filgrastim demonstrou diminuir 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 uma diminuição substancial das células progenitoras mieloides. O filgrastim atua primariamente nos precursores de neutrófilos para exercer o seu efeito no aumento das contagens de neutrófilos. Portanto, em doentes com uma diminuição do número de precursores, a resposta de neutrófilos pode estar diminuída (como, por exemplo, em doentes tratados com quimioterapia ou radioterapia extensiva, ou naqueles com infiltração tumoral da medula óssea).

Foram notificadas ocasionalmente vasculopatias, incluindo doença veno-oclusiva e perturbações do volume de líquidos em doentes submetidos a quimioterapia em doses elevadas, seguida de transplantação.

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 4.8 e 5.1).

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com fator de crescimento foi associado a anomalia transitória da imagiologia óssea. Este facto deve ser considerado quando se interpretam resultados imagiológicos ósseos.

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização de CPSP

Mobilização

Não existem comparações prospetivamente aleatorizadas dos dois métodos recomendados de mobilização (filgrastim utilizado em monoterapia ou em associação com quimioterapia mielossupressora) na mesma população de doentes. O grau de variação entre doentes individuais e entre doseamentos laboratoriais das células CD34⁺ significa que é difícil fazer-se uma comparação direta entre diferentes estudos. Portanto, é difícil recomendar um método ótimo. A escolha do método de mobilização deve ser considerada em relação aos objetivos globais do tratamento de cada doente individual.

Exposição anterior a medicamentos citotóxicos

Os doentes que foram submetidos previamente a terapêutica mielossupressora muito intensa, podem não apresentar suficiente mobilização de CPSP para obter a colheita mínima recomendada ($2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg) ou aceleração da recuperação das plaquetas na mesma proporção.

Alguns medicamentos citotóxicos exibem toxicidades específicas do conjunto de células progenitoras hematopoiéticas e podem afetar negativamente a mobilização das células progenitoras. Os medicamentos tais como o melfalano, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante períodos prolongados antes das tentativas de mobilização de células progenitoras, podem diminuir 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 prevê um transplante de células progenitoras do sangue periférico, é aconselhável planear o procedimento para mobilização das células estaminais no início do ciclo de tratamento do doente. Deve tomar-se especial atenção ao número de células progenitoras mobilizadas nestes doentes antes da administração de quimioterapia em doses elevadas. Se as colheitas forem inadequadas, medidas pelos critérios acima mencionados, devem considerar-se outras formas de tratamento alternativas 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 prestar-se especial atenção ao método de quantificação. Os resultados da análise por citometria de fluxo do número de células CD34⁺ variam em função da metodologia específica utilizada e, consequentemente, as recomendações de números baseadas em estudos efetuados 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 uma colheita mínima igual ou superior a $2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg baseia-se em trabalhos publicados sobre reconstituição hematológica adequada. Colheitas superiores a este valor mínimo parecem estar relacionadas com uma recuperação mais rápida e as colheitas inferiores a uma recuperação mais lenta.

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

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

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

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

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

Se for necessário mais do que uma leucaférese, deve prestar-se atenção especial aos doadores com um número de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ antes da leucaférese; em geral, as aféreses não devem ser efetuadas se os valores de plaquetas forem $< 75 \times 10^9/l$.

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

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

Foram observadas modificações citogenéticas transitórias em doadores normais após a utilização de G-CSF. Desconhece-se qual é a importância destas alterações. No entanto, não se pode excluir um risco de promoção de um clone mielóide maligno. Recomenda-se que o centro de aférese implemente um registo sistemático e o seguimento dos doadores de células estaminais durante pelo menos 10 anos para assegurar a monitorização da segurança a longo prazo.

Precauções especiais em recetores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim

Os dados atuais indicam que as interações imunológicas entre as CPSP alogénicas enxertadas e o recetor podem estar associadas a um aumento do risco para doença do enxerto vs. hospedeiro (DEvH) aguda e crónica quando comparado com o do transplante de medula óssea.

Precauções especiais em doentes NCG

O filgrastim não deve ser administrado a doentes com neutropenia congénita grave que desenvolvem leucemia ou têm evidência de evolução leucémica.

Contagem das células sanguíneas

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

Transformação em leucemia mielóide ou síndrome mielodisplásica

Deve tomar-se precaução especial no diagnóstico das neutropenias crónicas graves para as distinguir de outras alterações hematopoiéticas, tais como anemia aplástica, mielodisplasia e leucemia mielóide. Antes do tratamento, devem ser realizados hemogramas com a fórmula leucocitária e a contagem de plaquetas, e uma avaliação da morfologia e do cariótipo da medula óssea.

Em doentes com NCG tratados com filgrastim em estudos clínicos, observou-se uma frequência baixa (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicas (SMD) ou de leucemia. Esta observação só foi feita em doentes com neutropenia congénita. As leucemias e as 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 no início, foram subsequentemente detetadas anomalias, incluindo monossomia 7, em avaliações de rotina repetidas. Atualmente, 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. Nestes doentes, recomenda-se a realização de exames morfológicos e citogenéticos da medula óssea em intervalos regulares (aproximadamente em

intervalos 12 meses).

Outras precauções especiais

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

A hematúria foi frequente e ocorreu proteinúria num pequeno número de doentes. Devem ser realizadas análises regulares à urina para monitorizar este acontecimento.

A segurança e eficácia em recém-nascidos e em doentes com neutropenia autoimune não foram estabelecidas.

Precauções especiais em doentes com infeção por VIH

Contagem das células sanguíneas

A CAN deve ser frequentemente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas da terapêutica com filgrastim. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de filgrastim e com um aumento considerável da contagem de neutrófilos. Recomenda-se que a CAN seja determinada diariamente durante os primeiros 2 a 3 dias de administração de filgrastim. Depois disso, recomenda-se que a CAN seja avaliada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas e uma vez por semana ou uma vez em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante a administração intermitente com 30 MU (300 microgramas)/dia de filgrastim podem existir grandes flutuações na CAN dos doentes com o decorrer do tempo. Com o objetivo de determinar o limiar mínimo ou a CAN mínima de um doente, recomenda-se que as colheitas de sangue para avaliação da CAN sejam efetuadas imediatamente antes de todas as administrações programadas de filgrastim.

Risco associado ao aumento das doses de medicamentos mielossupressoras

O tratamento com filgrastim isolado não exclui a possibilidade de trombocitopenia e anemia devidas a medicamentos mielossupressores. Devido ao potencial de serem administradas doses mais elevadas ou um maior número deste tipo de medicamentos com a terapêutica com filgrastim, o doente pode estar em maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular das contagens das células sanguíneas (ver acima).

Infeções e neoplasias que causam mielossupressão

A neutropenia pode ser provocada por infeções oportunistas que infiltram a medula óssea, tais como o complexo *Mycobacterium avium*, ou por neoplasias malignas como o linfoma. Em doentes com infiltração da medula óssea por infeção ou neoplasia conhecidas, deve ser considerada a terapêutica adequada para o tratamento da doença subjacente, 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 da medula óssea por infeções ou a neoplasias.

Todos os doentes

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol/ml. Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não podem tomar este medicamento, a menos que seja estritamente necessário.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

A tampa da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de filgrastim quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia citotóxica mielossupressora. Considerando a sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não

é recomendada no período entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia. Existem dados preliminares, obtidos num grupo pequeno de doentes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluorouracilo, que indicam que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada.

As possíveis interações com outros fatores de crescimento hematopoiéticos e com citocinas não foram ainda investigadas em estudos clínicos.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Observou-se uma incidência aumentada de perda embrionária em coelhos com um nível muitas vezes superior à exposição clínica e na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Existem comunicações na literatura onde se demonstra a passagem de filgrastim através da placenta em mulheres grávidas.

O filgrastim não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o filgrastim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com filgrastim tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Filgrastim não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3). O impacto de filgrastim na fertilidade humana é desconhecido.

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. Podem ocorrer tonturas após a administração de filgrastim (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com filgrastim incluem: reação anafilática, acontecimentos adversos pulmonares graves (incluindo pneumonia intersticial e síndrome de dificuldade respiratória aguda), síndrome de extravasamento capilar, esplenomegalia/rutura esplénica graves, transformação em síndrome mielodisplásica ou leucemia em doentes com NCG, DEvH em doentes a receberem transplante alogénico da medula óssea ou transplante de células progenitoras das células de sangue periférico e crise falsiforme em doentes com anemia de células falciformes.

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram pirexia, dor músculoquelética (que inclui dor óssea, lombalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor músculoquelética, dor músculoquelética torácica, dor de pescoço), anemia, vómitos e náuseas. Em estudos clínicos em doentes oncológicos, a dor músculoquelética foi ligeira a moderada em 10% dos doentes e grave em 3%.

Lista tabelada de reações adversas

Os dados apresentados nas tabelas seguintes descrevem reações adversas notificadas com base em estudos clínicos e notificações espontâneas. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infeções e infestações		Sépsis Bronquite Infeção do trato respiratório superior Infeção do trato urinário		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia ^c	Esplenomegalia ^a Diminuição da hemoglobina ^c	Leucocitose ^a	Rutura esplénica ^a Crises falciformes ^a
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade Hipersensibilidade ao medicamento ^a Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro ^b	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite ^a Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	Hiperuricemia Aumento do ácido úrico sanguíneo	Diminuição da glicemia Pseudogota ^a (Condrocálcinose pirofosfato) Perturbações no volume de líquidos
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónias		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^a	Tonturas Hipoestesia Parestesia		
Vasculopatias		Hipertensão Hipotensão	Doença veno-occlusiva ^d	Síndrome de extravasamento capilar ^a Aortite

Classe de sistemas de órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1,000)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemoptise Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^{a, e} Epistaxis	Síndrome de dificuldade respiratória aguda ^a Insuficiência respiratória ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Doença pulmonar intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^{a, e} Vómitos ^{a, e} Náuseas ^a	Dor oral Obstipação ^e		
Afeções hepatobiliares		Hepatomegalia Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Aumento da aspartato aminotransferase Aumento da gama-glutamil transferase	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Exantema maculopapular	Vasculite cutânea ^a Síndrome de Sweets (dermatose neutrofílica febril aguda)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação da artrite reumatoide
Doenças renais e urinárias		Disúria Hematúria	Proteinúria	Glomerulonefrite Anomalias na urina
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^a Inflamação das mucosas ^a Pirexia	Dor no peito ^a Dor ^a Astenia ^a Mal-estar ^e Edema periférico ^e	Reação no local de injeção	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação à transfusão ^e		

^aVer secção: Descrição de reações adversas selecionadas

^bForam notificados casos de DEvH e mortes em doentes após transplantação alogénica de medula óssea (ver secção Descrição de reações adversas selecionadas).

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

^dObservaram-se casos na experiência pós-comercialização em doentes submetidos a transplante de medula óssea ou a mobilização de CPSP

^eAcontecimentos adversos com uma maior incidência em doentes tratados com filgrastim em comparação com o placebo e associados a sequelas da doença maligna subjacente ou à quimioterapia

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão que ocorreram no tratamento inicial ou em tratamentos subsequentes em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. No global, as notificações foram mais frequentes após administração intravenosa. Em alguns casos, os sintomas recorreram com novas administrações, sugerindo uma relação causal. O filgrastim deve ser descontinuado de forma permanente em doentes que apresentem reações alérgicas graves.

Reações adversas pulmonares

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram notificadas reações adversas pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar, em alguns casos que evoluíram para insuficiência respiratória ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), que pode ser fatal (ver secção 4.4)

Esplenomegalia e rutura esplénica

Foram notificados casos de esplenomegalia e de rutura esplénica após a administração de filgrastim. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais (ver secção 4.4).

Síndrome de extravasamento capilar

Foram notificados casos de síndrome de extravasamento capilar com o uso do fator de estimulação de colónias de granulócitos. Estes ocorreram de uma maneira geral, em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a utilizar múltiplos medicamentos de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

Vasculite cutânea

Foi notificada vasculite cutânea em doentes tratados com filgrastim. Desconhece-se o mecanismo da vasculite em doentes a receberem filgrastim. Foi notificada vasculite cutânea durante a utilização a longo prazo em 2% dos doentes com NCG.

Leucocitose

Observou-se leucocitose (leucócitos $> 50 \times 10^9/l$) em 41% dos doentes normais e trombocitopenia transitória (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) após o tratamento com filgrastim e observou-se leucaferese em 35% dos doentes (ver secção 4.4).

Síndrome de Sweets

Foram notificados casos de síndrome de *Sweets* (dermatose neutrofílica febril crónica) em doentes tratados com filgrastim.

Pseudogota (condrocalcinose pirofosfato)

Também foram notificados casos de pseudogota (condrocalcinose pirofosfato) em doentes oncológicos tratados com filgrastim.

DEvH

Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplantação alogénica de medula óssea (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

Dados de estudos clínicos com filgrastim em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos, crianças e adolescentes a receberem quimioterapia citotóxica, o que sugere não haver quaisquer diferenças relacionadas com a idade na farmacocinética de filgrastim. O único acontecimento adverso consistentemente comunicado foi dor musculoesquelética, a qual não é diferente da experiência existente na população adulta.

Não existem dados suficientes que nos permitam avaliar a utilização de filgrastim na população pediátrica.

Outras populações especiais

Idosos

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre indivíduos com mais de 65 anos de idade em relação ao jovem adulto (> 18 anos), indivíduos que receberam quimioterapia citotóxica e experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre pacientes adultos, idosos e jovens. Não existem dados suficientes para avaliar o uso Grastofil em indivíduos idosos para outras indicações Grastofil aprovados.

Doentes pediátricos com NCG

Casos de diminuição da densidade óssea e osteoporose foram notificados em doentes pediátricos com neutropenia crónica grave submetidos a tratamento prolongado com filgrastim.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Os efeitos da sobredosagem com Grastofil não foram estabelecidos. A descontinuação da terapêutica com filgrastim resulta geralmente numa diminuição de 50% dos neutrófilos circulantes no período de 1 a 2 dias, voltando aos níveis normais em 1 a 7 dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Grastofil é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Efeitos farmacodinâmicos

O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea. Grastofil contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) causa, num período de 24 horas, aumentos marcados das contagens de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos. Em alguns doentes com NCG, o filgrastim também pode induzir um pequeno aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes em relação aos valores iniciais; alguns destes doentes podem apresentar 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 fagocitária e quimiotática. Após a suspensão do tratamento com filgrastim, o número de neutrófilos circulantes diminui em 50% no período de 1 a 2 dias e volta aos valores normais no período de 1 a 7 dias.

A utilização de filgrastim em doentes sujeitos a quimioterapia citotóxica causa diminuições 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 infeções documentadas não diminuiu em qualquer um destes quadros clínicos. A duração da febre não diminuiu nos doentes submetidos a terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

A utilização de filgrastim, quer em monoterapia quer após quimioterapia, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico. Estas CPSP 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 CPSP acelera a recuperação hematopoiética diminuindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas.

Os recetores de CPSPs alogénicas mobilizadas com filgrastim tiveram uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa do tempo até à recuperação não suportada de plaquetas, em comparação com a transplantação alogénica da 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, de mortalidade relacionada com o tratamento (MRT) e de mortalidade quando o G-CSF foi administrado. Num estudo retrospectivo internacional separado, em doentes com leucemias mielógenas 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 estudos aleatorizados prospetivos, 8 estudos retrospectivos e 1 estudo de caso controlado, não detetou 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 (MO)^a					
Publicação	Período do estudo	N	DEvH de grau agudo II-IV	DEvH crónica	MRT
Meta-análise (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudo retrospectivo europeia (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudo retrospectiva internacional (2006)	1995-2000 ^b	2110	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 MO durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF

^b A análise inclui doentes que receberam transplante de MO durante este período

Utilização de filgrastim para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis antes do transplante de CPSPs alogénicas

Em dadores normais, uma dose de 10 microgramas/kg/dia administrada por via subcutânea durante 4 a 5 dias consecutivos, permite uma colheita de $\geq 4 \times 10^6$ células CD34⁺/kg de peso corporal do recetor na maioria dos dadores, após duas leucaféreses.

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

A utilização de filgrastim em doentes com infeção por VIH mantém as contagens dos neutrófilos no intervalo de valores normais, permitindo a administração programada de medicamentos antivirais e/ou

de outros medicamentos mielossuppressores. Não existe evidência de que os doentes com infeção pelo VIH tratados com filgrastim apresentem um aumento da replicação do VIH.

Tal como com outros fatores de crescimento hematopoiéticos, o G-CSF demonstrou *in vitro* possuir propriedades estimuladoras das células endoteliais humanas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea das doses recomendadas, as concentrações séricas permaneceram acima de 10 ng/ml durante 8-16 horas.

Distribuição

O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 ml/kg.

Eliminação

Demonstrou-se que a depuração de filgrastim tem uma farmacocinética de primeira ordem após administração subcutânea e intravenosa. A semivida de eliminação sérica do filgrastim é aproximadamente de 3,5 horas com uma velocidade de depuração de cerca de 0,6 ml/min/kg. A perfusão contínua de filgrastim durante um período até 28 dias, em doentes em fase de recuperação de um transplante autólogo de medula óssea, não produziu qualquer evidência de acumulação e resultou em semividas comparáveis.

Linearidade

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de filgrastim, quer administrado por via intravenosa quer por via subcutânea.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O filgrastim foi estudado em estudos de toxicidade de dose repetida com duração até 1 ano que revelaram alterações atribuíveis às ações farmacológicas previstas, incluindo aumento dos leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiese extramedular e hipertrofia esplénica. Estas alterações foram revertidas após a descontinuação do tratamento.

Os efeitos do filgrastim no desenvolvimento pré-natal foram estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa (80 µg/kg/dia) de filgrastim em coelhos durante o período da organogénese apresentou toxicidade materna e observou-se aumento da taxa de abortos espontâneos, perdas pós-implantação, assim como uma diminuição do tamanho médio da ninhada viva e do peso fetal.

Com base nos dados notificados para outro produto à base de filgrastim semelhante ao produto à base de filgrastim de referência, foram obtidos resultados comparáveis e aumento de malformações fetais numa dose de 100 µg/kg/dia, uma dose tóxica materna que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 50 – 90 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica de 5 µg/kg/dia. Neste estudo, o nível de efeito adverso não observado para a toxicidade embriofetal foi de 10 µg/kg/dia, o qual correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 3 – 5 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica.

Em ratos gestantes, não se observou toxicidade materna ou fetal com doses até 575 µg/kg/dia. As ninhadas de ratos que receberam filgrastim durante os períodos perinatal e de aleitamento apresentaram um atraso na diferenciação externa e atraso do crescimento (≥ 20 µg/kg/dia), assim como uma taxa de sobrevivência ligeiramente reduzida (100 µg/kg/dia).

Filgrastim não apresentou qualquer efeito observável sobre a fertilidade de ratos macho ou fêmea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de vidro e plástico.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

A estabilidade físico-química em uso para utilização da solução diluída para perfusão foi demonstrada como sendo de 24 horas entre 2°C e 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, as condições e os prazos de conservação da solução em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder 24 horas a temperaturas entre 2°C e 8°C, exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A exposição accidental apenas uma vez a temperaturas de congelação não afeta adversamente a estabilidade de Grastofil. Se a exposição tiver sido superior a 24 horas ou tiver sido congelado mais do que uma vez, então Grastofil não deve ser utilizado.

Dentro do seu prazo de validade, e para a utilização em ambulatório, o doente pode remover Grastofil do frigorífico e conservá-lo à temperatura ambiente (não acima de 25°C) por um único período até 15 dias. No fim deste período, Grastofil não deve ser refrigerado novamente e deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

mlSeringas pré-cheias de vidro Tipo I com uma agulha de aço inoxidável na ponta, permanentemente instalada e marcações de 1/40 impressas para graduações até 1 ml no corpo. A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (látex, ver secção 4.4). Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Apresentações: embalagens contendo 1 ou 5 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se necessário, Grastofil pode ser diluído numa solução injetável/para perfusão de glucose a 5%. Não se recomenda, em circunstância alguma, uma diluição para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

A solução deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções límpidas isentas de partículas. Não agite.

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/mL.

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

Grastofil não contém conservantes. Tendo em conta o possível risco de contaminação microbiana, as seringas pré-cheias Grastofil destinam-se somente a ser utilizadas uma única vez.

Quando diluído em glucose a 5%, Grastofil é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo cloreto de polivinilo (PVC), poliolefina (um copolímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Países Baixos
Tel: +31 (0)71 565 77 77
Fax: +31 (0)71 565 77 78

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

EU/1/13/877/001
EU/1/13/877/002

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

Data da primeira autorização: 18 de outubro de 2013
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Grastofil 48 MU/0,5 ml solução injetável/para perfusão em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 96 milhões de unidades (MU) (equivalente a 960 microgramas [μg]) de filgrastim.

Cada seringa de 0,5 ml de solução contém 48 MU (480 microgramas) de filgrastim (960 microgramas/ml)ml.

O filgrastim é um fator metionil recombinante de estimulação das colónias de granulócitos humanos é produzido por tecnologia recombinante do ADN em *Escherischia. coli* (BL21).

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução contém 50 mg de sorbitol (E420) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável/para perfusão.

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Grastofil é indicado para a redução da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para doenças malignas (com exceção da leucemia mieloide crónica e de síndromes mielodisplásicas) e para a redução da duração da neutropenia em doentes a fazerem terapêutica mieloablativa seguida de transplante da medula óssea, considerados como tendo um risco elevado de neutropenia grave prolongada.

A segurança e eficácia de Grastofil são similares nos adultos, crianças e adolescentes a receberem quimioterapia citotóxica.

Grastofil é indicado para a mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSPs).

Em doentes, crianças ou adultos, com neutropenia congénita grave, cíclica ou idiopática com uma contagem absoluta de neutrófilos (ACN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, e com antecedentes de infeções graves ou recorrentes, há indicação para a administração a longo prazo de Grastofil para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e duração de acontecimentos relacionados com infeção.

Grastofil é indicado para o tratamento da neutropenia persistente (ANC inferior ou igual a $1,0 \times 10^9/l$) em doentes com infeção avançada pelo VIH, de modo a reduzir o risco de infeções bacterianas quando as outras opções existentes para lidar com a neutropenia não são apropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Grastofil só deve ser administrada em colaboração com um centro de oncologia com experiência no tratamento com o fator de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF) e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e aférese devem ser realizados em colaboração com um centro de oncologia/hematologia com experiência adequada neste campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas possa ser efetuada corretamente.

Quimioterapia citotóxica estabelecida

Posologia

A dose recomendada de Grastofil é 0,5 MU/kg/dia (5 microgramas/kg/dia). A primeira dose de Grastofil deve ser administrada pelo menos de 24 horas após a quimioterapia citotóxica. Em estudos clínicos aleatorizados foi utilizada uma dose subcutânea de 230 microgramas/m²/dia (4-8,4 microgramas/kg/dia).

A administração diária de Grastofil deve continuar até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Após uma quimioterapia estabelecida para tumores sólidos, linfomas e leucemias linfóides, prevê-se que a duração do tratamento necessária para atingir estes critérios seja no máximo de 14 dias. Após o tratamento de indução e consolidação para a leucemia mieloide aguda, a duração do tratamento poderá ser substancialmente maior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e esquema de quimioterapia citotóxica utilizada.

Nos doentes submetidos a quimioterapia citotóxica, observa-se um aumento transitório das contagens de neutrófilos, normalmente 1 a 2 dias após o início da terapêutica com Grastofil. No entanto, para se obter uma resposta terapêutica sustida, a terapêutica com Grastofil não deve ser interrompida antes que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Não se recomenda a interrupção prematura da terapêutica com Grastofil, antes de ser atingido o limiar mínimo previsto de neutrófilos.

Modo de administração

Grastofil pode ser administrado por injeção subcutânea diária ou, em alternativa, por perfusão intravenosa diária diluído em solução de glucose a 5% administrada durante 30 minutos (ver secção 6.6). Na maior parte dos casos prefere-se a via subcutânea. Existe alguma evidência obtida num estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. Contudo, não foi estabelecida a relevância clínica desta observação em relação à administração de doses múltiplas. A escolha da via dependerá das circunstâncias clínicas individuais.

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

Posologia

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

Assim que o limiar mínimo de neutrófilos tiver sido ultrapassado, a dose diária de Grastofil deve ser titulada de acordo com a resposta neutrofílica, como se indica a seguir:

Contagem absoluta de neutrófilo (CAN)	Ajuste da dose de Grastofil
CAN > 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 dias consecutivos	Diminuir para 0,5 MU/kg/dia (5 microgramas/kg/dia)
Depois, se a CAN se mantiver > 1,0 x 10 ⁹ /l	Descontinuar o tratamento com Grastofil

durante mais de 3 dias consecutivos	
Se a CAN diminuir para $< 1,0 \times 10^9/l$ durante o período de tratamento, a dose de Grastofil deve ser novamente aumentada de acordo com os passos acima descritos.	
CAN = Contagem Absoluta de Neutrófilos	

Modo de administração

Grastofil pode ser administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos ou 24 horas, ou administrado por perfusão subcutânea contínua durante 24 horas. Grastofil deve ser diluído em 20 ml de solução de glucose a 5% (ver secção 6.6).

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

Posologia

A dose recomendada de Grastofil para a mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia é de 1,0 MU/kg/dia (10 microgramas/kg/dia) durante 5 a 7 dias consecutivos. O esquema de leucaférese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6, o que é frequentemente suficiente. Noutras circunstâncias, podem ser necessárias leucaféreses adicionais. A administração de Grastofil deve continuar até à última leucaférese.

A dose recomendada de Grastofil para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MU/kg/dia (5 microgramas/kg/dia), desde o primeiro dia após terminar a quimioterapia até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Deve efetuar-se a leucaférese durante o período em que a CAN aumenta de $< 0,5 \times 10^9/l$ para $> 5,0 \times 10^9/l$. Para doentes que não foram submetidos a quimioterapia intensiva, uma leucaférese é muitas vezes suficiente. Noutras circunstâncias, são recomendadas leucaféreses adicionais.

Modo de administração

Grastofil para mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia

Grastofil pode ser administrado por perfusão subcutânea contínua durante 24 horas ou por injeção subcutânea. Para perfusões, Grastofil deve ser diluído em 20 ml de solução de glucose a 5% (ver secção 6.6).

Grastofil para mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora

Grastofil deve ser administrado por injeção subcutânea.

Para a mobilização de CPSP em dadores normais antes de um transplante alogénico de CPSP

Posologia

Para a mobilização de CPSP em dadores normais, Grastofil deve ser administrado na dose de 1,0 MU/kg/dia (10 microgramas/kg/dia), durante 4 a 5 dias consecutivos. A leucaférese deve ser iniciada no dia 5 devendo continuar, se necessário, até ao dia 6 com o objetivo de efetuar a colheita de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal do recetor.

Modo de administração

Grastofil deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Posologia

Neutropenia congénita: a dose inicial recomendada é de 1,2 MU/kg/dia (12 microgramas/kg/dia) como dose única ou em doses divididas.

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

Ajustes posológicos: Grastofil deve ser administrado diariamente por injeção subcutânea até que tenha sido atingida a contagem de neutrófilos de mais de $1,5 \times 10^9/l$ e possa ser mantida neste nível. Quando tiver sido obtida a resposta, deve estabelecer-se 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 em intervalos de 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 infeções graves, pode ser considerado um esquema mais rápido de aumento das doses. Em estudos clínicos, 97% dos doentes que responderam, apresentaram uma resposta completa com doses $\leq 2,4$ MU/kg/dia (24 microgramas/kg/dia). Não foi estabelecida a segurança da administração prolongada de Grastofil em doses superiores a 2,4 MU/kg/dia (24 microgramas/kg/dia) em doentes com NCG.

Modo de administração

Neutropenia congénita, idiopática ou cíclica: Grastofil deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com infeção por VIH

Posologia

Para reversão da neutropenia

A dose inicial recomendada de Grastofil é 0,1 MU/kg/dia (1 micrograma/kg/dia) com titulação da dose até um máximo de 0,4 MU/kg/dia (4 microgramas/kg/dia) até uma contagem normal de neutrófilos é atingido e pode ser mantida ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Em estudos clínicos, $\geq 90\%$ dos doentes responderam a estas doses, alcançando uma inversão de neutropenia em uma mediana de 2 dias.

Num pequeno número de doentes ($< 10\%$), doses até 1,0 MU/kg/dia (10 microgramas/kg/dia) foram necessários para alcançar a reversão da neutropenia.

Para manutenção de uma contagem normal de neutrófilos

Quando tiver sido obtida a reversão da neutropenia, deve estabelecer-se a dose mínima eficaz para manter uma contagem normal de neutrófilos. Recomenda-se, como ajuste da dose inicial, a administração em dias alternados de 30 MU/dia (300 microgramas/dia). Os valores da CAN dos doentes podem determinar que seja necessário um ajuste adicional da dose para manter a contagem de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$. Em estudos clínicos, foram necessárias doses de 30 MU/dia (300 microgramas/dia) administradas 1 a 7 dias por semana para manter a $CAN > 2,0 \times 10^9/l$, com uma frequência de administrações mediana de 3 dias por semana. Pode ser necessária uma administração prolongada para manter a contagem de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$.

Modo de administração

Reversão da neutropenia ou manutenção de uma contagem normal de neutrófilos: Grastofil deve ser administrado por injeção subcutânea.

Populações especiais

Doentes idosos

Os estudos clínicos com filgrastim incluíram um pequeno número de doentes idosos. No entanto, não se realizaram estudos especiais neste grupo e, portanto, não podem ser feitas recomendações posológicas específicas.

Doentes com compromisso renal/hepático

Os estudos realizados com o filgrastim em doentes com compromisso grave da função hepática ou renal demonstram que exibe um perfil farmacocinético e farmacodinâmico semelhante ao observado em indivíduos normais. Não são necessários ajustes posológicos nestas circunstâncias.

Doentes pediátricos com situações de NCG e neoplasias

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

Dados de estudos clínicos em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos, crianças e adolescentes a receberem quimioterapia citotóxica.

As recomendações posológicas em doentes pediátricos são as mesmas que nos adultos a receberem quimioterapia citotóxica mielossupressora.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Advertências especiais e precauções em todas as indicações

Hipersensibilidade

Em doentes tratados com filgrastim foi notificada hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorreram nos tratamentos iniciais ou subsequentes. Descontinuar permanentemente o filgrastim em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar filgrastim em doentes com história de hipersensibilidade ao filgrastim ou pegfilgrastim.

Reações adversas pulmonares

Foram notificadas reações adversas pulmonares, em especial doença pulmonar intersticial, após administração de G-CSF. Doentes com uma história recente de infiltrações pulmonares ou de pneumonia podem estar em maior risco. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia associados a sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar pode ser indicativo de sintomas preliminares de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). O tratamento com filgrastim deve ser descontinuado e administrado o tratamento apropriado.

Glomerulonefrite

Foi notificada glomerulonefrite em doentes a receberem filgrastim e pegfilgrastim. Geralmente, os acontecimentos de glomerulonefrite resolveram-se após a redução da dose ou a retirada de filgrastim e pegfilgrastim. Recomenda-se a monitorização da análise de urina.

Síndrome de extravasamento capilar

Foi notificada síndrome de extravasamento capilar, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, após a administração do fator de estimulação de colónias de granulócitos, que se caracteriza por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas de síndrome de extravasamento capilar devem ser vigiados de perto e receber tratamento sintomático convencional, o que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Esplenomegalia e rutura esplénica

Após administração de filgrastim, foram notificados casos frequentes mas geralmente assintomáticos de esplenomegalia e incomum de rutura esplénica em dadores saudáveis e em doentes. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. Portanto, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo exame clínico, ecografia). Um diagnóstico de rutura esplénica deve ser considerado em dadores e/ou doentes que refiram dor abdominal no quadrante superior esquerdo e/ou na ponta do ombro esquerdo. Foi observado que as reduções de dose de filgrastim atrasam ou cessam a progressão da esplenomegalia em doentes com neutropenia crónica grave, tendo sido necessária esplenectomia em 3% dos doentes.

Crescimento de células malignas

O fator de estimulação de colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro*, podendo também ser observados efeitos semelhantes em algumas células não mieloides *in vitro*.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crónica

A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com síndrome mielodisplásica ou com leucemia mieloide crónica não foram estabelecidas. O filgrastim não é indicado para utilização nestas situações. Deve ter-se especial cuidado para distinguir o diagnóstico de transformação blástica de uma leucemia mieloide crónica do de uma leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Tendo em consideração os dados limitados de segurança e de eficácia em doentes com LMA secundária, o filgrastim deve ser administrado com precaução. A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com LMA *de novo* com < 55 anos de idade, com indicadores citogenéticos favoráveis [t (8; 21), t (15; 17) e inv (16)] não foram estabelecidas.

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia em doentes medicados com filgrastim. As contagens de plaquetas devem ser frequentemente monitorizadas, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve ter-se em consideração a interrupção intermitente ou a diminuição da dose de filgrastim em doentes com neutropenia crónica grave que desenvolvam trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100 x 10⁹/l).

Leucocitose

Observaram-se contagens de leucócitos iguais ou superiores a 100 x 10⁹/l em menos de 5% dos doentes com cancro medicados com filgrastim em doses superiores a 0,3 MU/kg/dia (3 µg/kg/dia). Não foram notificados quaisquer efeitos indesejáveis diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. Contudo, devido aos riscos potenciais associados a leucocitose grave, deve ser realizada uma contagem de leucócitos em intervalos regulares durante a terapêutica com filgrastim. Se as contagens de leucócitos excederem 50 x 10⁹/l após o limiar mínimo previsto, o filgrastim deve ser imediatamente descontinuado. Quando administrado para mobilização de CPSP, o filgrastim deve ser interrompido ou a sua dose reduzida se a contagem de leucócitos aumentar para valores superiores a 70 x 10⁹/l.

Imunogenicidade

Tal como em todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. As taxas de formação de anticorpos contra o filgrastim são geralmente baixas. Como esperado para todos os biológicos, existem anticorpos de ligação, no entanto, estes não têm sido associados com atividade

neutralizante.

Aortite

Foi notificada aortite após a administração de G-CSF em indivíduos saudáveis e em doentes com cancro. Os sintomas observados incluem febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios (por exemplo, proteína C reativa e contagens de glóbulos brancos). Na maioria dos casos, a aortite foi diagnosticada por exame TC (Tomografia computadorizada) e geralmente resolvida após a retirada de G-CSF. Ver também a secção 4.8.

Advertências especiais e precauções associadas a comorbilidades

Precauções especiais no traço falciforme e na doença de células falciformes

Foram notificadas crises falciformes, em alguns casos fatais, em doentes com traço falciforme ou anemia de células falciformes com a utilização de filgrastim. Os médicos devem ter uma precaução especial quando prescrevem filgrastim a doentes com traço falciforme ou anemia das células falciformes.

Osteoporose

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

Precauções especiais em doentes oncológicos

O filgrastim não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica para além dos regimes posológicos estabelecidos.

Riscos associados ao aumento das doses de quimioterapia

Devem tomar-se precauções especiais durante o tratamento de doentes com doses elevadas de quimioterapia, dado que não está demonstrada uma melhor resposta tumoral e porque a intensificação das doses de medicamentos quimioterapêuticos pode causar um aumento das toxicidades, incluindo efeitos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos (queira consultar a informação de prescrição dos medicamentos de quimioterapia utilizados).

Efeito da quimioterapia sobre os eritrócitos e trombócitos

O tratamento com filgrastim isolado não previne a trombocitopenia nem a anemia causadas pela quimioterapia mielossupressora. Devido ao potencial de administração de doses mais elevadas de quimioterapia (por exemplo, as doses máximas do esquema prescrito), o doente pode ter um maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular do número de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se um cuidado especial quando se administram medicamentos quimioterapêuticos em monoterapia ou em associação, que são conhecidos por causarem trombocitopenia grave.

A utilização de células CPSP mobilizadas por filgrastim demonstrou diminuir 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 uma diminuição substancial das células progenitoras mieloides. O filgrastim atua primariamente nos precursores de neutrófilos para exercer o seu efeito no aumento das contagens de neutrófilos. Portanto, em doentes com uma diminuição do número de precursores, a resposta de neutrófilos pode estar diminuída (como, por exemplo, em doentes tratados com quimioterapia ou radioterapia extensiva, ou naqueles com infiltração tumoral da medula óssea).

Foram notificadas ocasionalmente vasculopatias, incluindo doença veno-oclusiva e perturbações do volume de líquidos em doentes submetidos a quimioterapia em doses elevadas, seguida de transplantação.

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 4.8 e 5.1).

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com fator de crescimento foi associado a anomalia transitória da imagiologia óssea. Este facto deve ser considerado quando se interpretam resultados imagiológicos ósseos.

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização de CPSP

Mobilização

Não existem comparações prospetivamente aleatorizadas dos dois métodos recomendados de mobilização (filgrastim utilizado em monoterapia ou em associação com quimioterapia mielossupressora) na mesma população de doentes. O grau de variação entre doentes individuais e entre doseamentos laboratoriais das células CD34⁺ significa que é difícil fazer-se uma comparação direta entre diferentes estudos. Portanto, é difícil recomendar um método ótimo. A escolha do método de mobilização deve ser considerada em relação aos objetivos globais do tratamento de cada doente individual.

Exposição anterior a medicamentos citotóxicos

Os doentes que foram submetidos previamente a terapêutica mielossupressora muito intensa, podem não apresentar suficiente mobilização de CPSP para obter a colheita mínima recomendada ($2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg) ou aceleração da recuperação das plaquetas na mesma proporção.

Alguns medicamentos citotóxicos exibem toxicidades específicas do conjunto de células progenitoras hematopoiéticas e podem afetar negativamente a mobilização das células progenitoras. Os medicamentos tais como o melfalano, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante períodos prolongados antes das tentativas de mobilização de células progenitoras, podem diminuir 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 prevê um transplante de células progenitoras do sangue periférico, é aconselhável planear o procedimento para mobilização das células estaminais no início do ciclo de tratamento do doente. Deve tomar-se especial atenção ao número de células progenitoras mobilizadas nestes doentes antes da administração de quimioterapia em doses elevadas. Se as colheitas forem inadequadas, medidas pelos critérios acima mencionados, devem considerar-se outras formas de tratamento alternativas 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 prestar-se especial atenção ao método de quantificação. Os resultados da análise por citometria de fluxo do número de células CD34⁺ variam em função da metodologia específica utilizada e, consequentemente, as recomendações de números baseadas em estudos efetuados 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 uma colheita mínima igual ou superior a $2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg baseia-se em trabalhos publicados sobre reconstituição hematológica adequada. Colheitas superiores a este valor mínimo parecem estar relacionadas com uma recuperação mais rápida e as colheitas inferiores a uma recuperação mais lenta.

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

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

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

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

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

Se for necessário mais do que uma leucaférese, deve prestar-se atenção especial aos doadores com um número de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ antes da leucaférese; em geral, as aféreses não devem ser efetuadas se os valores de plaquetas forem $< 75 \times 10^9/l$.

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

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

Foram observadas modificações citogenéticas transitórias em doadores normais após a utilização de G-CSF. Desconhece-se qual é a importância destas alterações. No entanto, não se pode excluir um risco de promoção de um clone mielóide maligno. Recomenda-se que o centro de aférese implemente um registo sistemático e o seguimento dos doadores de células estaminais durante pelo menos 10 anos para assegurar a monitorização da segurança a longo prazo.

Precauções especiais em recetores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim

Os dados atuais indicam que as interações imunológicas entre as CPSP alogénicas enxertadas e o recetor podem estar associadas a um aumento do risco para doença do enxerto vs. hospedeiro (DEvH) aguda e crónica quando comparado com o do transplante de medula óssea.

Precauções especiais em doentes NCG

O filgrastim não deve ser administrado a doentes com neutropenia congénita grave que desenvolvem leucemia ou têm evidência de evolução leucémica.

Contagem das células sanguíneas

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

Transformação em leucemia mielóide ou síndrome mielodisplásica

Deve tomar-se precaução especial no diagnóstico das neutropenias crónicas graves para as distinguir de outras alterações hematopoiéticas, tais como anemia aplástica, mielodisplasia e leucemia mielóide. Antes do tratamento, devem ser realizados hemogramas com a fórmula leucocitária e a contagem de plaquetas, e uma avaliação da morfologia e do cariótipo da medula óssea.

Em doentes com NCG tratados com filgrastim em estudos clínicos, observou-se uma frequência baixa (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicas (SMD) ou de leucemia. Esta observação só foi feita em doentes com neutropenia congénita. As leucemias e as 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 no início, foram subsequentemente detetadas anomalias, incluindo monossomia 7, em avaliações de rotina repetidas. Atualmente, 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. Nestes doentes, recomenda-se a realização de exames morfológicos e citogenéticos da medula óssea em intervalos regulares (aproximadamente em

intervalos 12 meses).

Outras precauções especiais

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

A hematúria foi frequente e ocorreu proteinúria num pequeno número de doentes. Devem ser realizadas análises regulares à urina para monitorizar este acontecimento.

A segurança e eficácia em recém-nascidos e em doentes com neutropenia autoimune não foram estabelecidas.

Precauções especiais em doentes com infeção por VIH

Contagem das células sanguíneas

A CAN deve ser frequentemente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas da terapêutica com filgrastim. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de filgrastim e com um aumento considerável da contagem de neutrófilos. Recomenda-se que a CAN seja determinada diariamente durante os primeiros 2 a 3 dias de administração de filgrastim. Depois disso, recomenda-se que a CAN seja avaliada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas e uma vez por semana ou uma vez em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante a administração intermitente com 30 MU (300 microgramas)/dia de filgrastim podem existir grandes flutuações na CAN dos doentes com o decorrer do tempo. Com o objetivo de determinar o limiar mínimo ou a CAN mínima de um doente, recomenda-se que as colheitas de sangue para avaliação da CAN sejam efetuadas imediatamente antes de todas as administrações programadas de filgrastim.

Risco associado ao aumento das doses de medicamentos mielossupressoras

O tratamento com filgrastim isolado não exclui a possibilidade de trombocitopenia e anemia devidas a medicamentos mielossupressores. Devido ao potencial de serem administradas doses mais elevadas ou um maior número deste tipo de medicamentos com a terapêutica com filgrastim, o doente pode estar em maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular das contagens das células sanguíneas (ver acima).

Infeções e neoplasias que causam mielossupressão

A neutropenia pode ser provocada por infeções oportunistas que infiltram a medula óssea, tais como o complexo *Mycobacterium avium*, ou por neoplasias malignas como o linfoma. Em doentes com infiltração da medula óssea por infeção ou neoplasia conhecidas, deve ser considerada a terapêutica adequada para o tratamento da doença subjacente, 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 da medula óssea por infeções ou a neoplasias.

Todos os doentes

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol/ml. Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não podem tomar este medicamento, a menos que seja estritamente necessário.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

A tampa da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de filgrastim quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia citotóxica mielossupressora. Considerando a sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não

é recomendada no período entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia. Existem dados preliminares, obtidos num grupo pequeno de doentes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluorouracilo, que indicam que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada. As possíveis interações com outros fatores de crescimento hematopoiéticos e com citocinas não foram ainda investigadas em estudos clínicos.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Observou-se uma incidência aumentada de perda embrionária em coelhos com um nível muitas vezes superior à exposição clínica e na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Existem comunicações na literatura onde se demonstra a passagem de filgrastim através da placenta em mulheres grávidas.

O filgrastim não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o filgrastim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com filgrastim tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Filgrastim não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3). O impacto de filgrastim na fertilidade humana é desconhecido.

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. Podem ocorrer tonturas após a administração de filgrastim (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com filgrastim incluem: reação anafilática, acontecimentos adversos pulmonares graves (incluindo pneumonia intersticial e síndrome de dificuldade respiratória aguda), síndrome de extravasamento capilar, esplenomegalia/rutura esplénica graves, transformação em síndrome mielodisplásica ou leucemia em doentes com NCG, DEvH em doentes a receberem transplante alogénico da medula óssea ou transplante de células progenitoras das células de sangue periférico e crise falsiforme em doentes com anemia de células falciformes.

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram pirexia, dor músculoquelética (que inclui dor óssea, lombalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor músculoquelética, dor músculoquelética torácica, dor de pescoço), anemia, vómitos e náuseas. Em estudos clínicos em doentes oncológicos, a dor músculoquelética foi ligeira a moderada em 10% dos doentes e grave em 3%.

Lista tabelada de reações adversas

Os dados apresentados nas tabelas seguintes descrevem reações adversas notificadas com base em estudos clínicos e notificações espontâneas. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infeções e infestações		Sépsis Bronquite Infeção do trato respiratório superior Infeção do trato urinário		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia ^c	Esplenomegalia ^a Diminuição da hemoglobina ^c	Leucocitose ^a	Rutura esplénica ^a Crises falciformes ^a
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade Hipersensibilidade ao medicamento ^a Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro ^b	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite ^a Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	Hiperuricemia Aumento do ácido úrico sanguíneo	Diminuição da glicemia Pseudogota ^b (Condrocálcinose pirofosfato) Perturbações do volume de líquidos
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónias		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^a	Tonturas Hipoestesia Parestesia		
Vasculopatias		Hipertensão Hipotensão	Doença veno-oclusiva ^d	Síndrome de extravasamento capilar ^a Aortite

Classe de sistemas de	Reações adversas			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemoptise Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^{a, e} Epistaxis	Síndrome de dificuldade respiratória aguda ^a Insuficiência respiratória ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Doença pulmonar intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^{a, e} Vômitos ^{a, e} Náuseas ^a	Dor oral Obstipação ^a		
Afeções hepatobiliares		Hepatomegalia Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Aumento da aspartato aminotransferase Aumento da gama-glutamil transferase	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Exantema maculopapular	Vasculite cutânea ^a Síndrome de Sweets (dermatose neutrofílica febril aguda) ^a
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação da artrite reumatoide
Doenças renais e urinárias		Disúria Hematúria	Proteinúria	Glomerulonefrite Anomalias na urina
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^a Inflamação das mucosas ^a Pirexia	Dor no peito ^a Dor ^a Astenia ^a Mal-estar ^e Edema periférico ^e	Reação no local de injeção	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação à transfusão ^e		

^aVer secção: Descrição de reações adversas seleccionadas

^bForam notificados casos de DEvH e mortes em doentes após transplantação alogénica de medula óssea (ver secção Descrição de reações adversas seleccionadas).

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

^dObservaram-se casos na experiência pós-comercialização em doentes submetidos a transplante de medula óssea ou a mobilização de CPSP

^eAcontecimentos adversos com uma maior incidência em doentes tratados com filgrastim em comparação com o placebo e associados a sequelas da doença maligna subjacente ou à quimioterapia

Descrição de reações adversas seleccionadas

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão que ocorreram no tratamento inicial ou em tratamentos subsequentes em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. No global, as notificações foram mais frequentes após administração intravenosa. Em alguns casos, os sintomas recorreram com novas administrações, sugerindo uma relação causal. O filgrastim deve ser descontinuado de forma permanente em doentes que apresentem reações alérgicas graves.

Reações adversas pulmonares

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram notificadas reações adversas pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar, em alguns casos que evoluíram para insuficiência respiratória ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), que pode ser fatal (ver secção 4.4)

Esplenomegalia e rutura esplénica

Foram notificados casos de esplenomegalia e de rutura esplénica após a administração de filgrastim. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais (ver secção 4.4).

Síndrome de extravasamento capilar

Foram notificados casos de síndrome de extravasamento capilar com o uso do fator de estimulação de colónias de granulócitos. Estes ocorreram, de uma maneira geral, em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a utilizar múltiplos medicamentos de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

Vasculite cutânea

Foi notificada vasculite cutânea em doentes tratados com filgrastim. Desconhece-se o mecanismo da vasculite em doentes a receberem filgrastim. Foi notificada vasculite cutânea durante a utilização a longo prazo em 2% dos doentes com NCG.

Leucocitose

Observou-se leucocitose (leucócitos $> 50 \times 10^9/l$) em 41% dos doentes normais e trombocitopenia transitória (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) após o tratamento com filgrastim e observou-se leucaferese em 35% dos doentes (ver secção 4.4).

Síndrome de Sweets

Foram notificados casos de síndrome de *Sweets* (dermatose neutrofilica febril crónica) em doentes tratados com filgrastim.

Pseudogota (condrocalcinose pirofosfato)

Também foram notificados casos de pseudogota (condrocalcinose pirofosfato) em doentes oncológicos tratados com filgrastim.

DEvH

Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplantação alogénica de medula óssea (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

Dados de estudos clínicos com filgrastim em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos, crianças e adolescentes a receberem quimioterapia citotóxica, o que sugere não haver quaisquer diferenças relacionadas com a idade na farmacocinética de filgrastim. O único acontecimento adverso consistentemente comunicado foi dor musculoesquelética, a qual não é diferente da experiência existente na população adulta.

Não existem dados suficientes que nos permitam avaliar a utilização de filgrastim na população pediátrica.

Outras populações especiais

Idosos

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre indivíduos com mais de 65 anos de idade em relação ao jovem adulto (> 18 anos), indivíduos que receberam quimioterapia citotóxica e experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre pacientes adultos, idosos e jovens. Não existem dados suficientes para avaliar o uso Grastofil em indivíduos idosos para outras indicações Grastofil aprovados.

Doentes pediátricos com NCG

Casos de diminuição da densidade óssea e osteoporose foram notificados em doentes pediátricos com neutropenia crónica grave submetidos a tratamento prolongado com filgrastim.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Os efeitos da sobredosagem com Grastofil não foram estabelecidos. A descontinuação da terapêutica com filgrastim resulta geralmente numa diminuição de 50% dos neutrófilos circulantes no período de 1 a 2 dias, voltando aos níveis normais em 1 a 7 dias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Grastofil é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Efeitos farmacodinâmicos

O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea. Grastofil contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) causa, num período de 24 horas, aumentos marcados das contagens de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos. Em alguns doentes com NCG, o filgrastim também pode induzir um pequeno aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes em relação aos valores iniciais; alguns destes doentes podem apresentar 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 fagocitárias

e quimiotática. Após a suspensão do tratamento com filgrastim, o número de neutrófilos circulantes diminui em 50% no período de 1 a 2 dias e volta aos valores normais no período de 1 a 7 dias.

A utilização de filgrastim em doentes sujeitos a quimioterapia citotóxica causa diminuições 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 diminuiu em qualquer um destes quadros clínicos. A duração da febre não diminuiu nos doentes submetidos a terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

A utilização de filgrastim, quer em monoterapia quer após quimioterapia, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico. Estas CPSP 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 CPSP acelera a recuperação hematopoiética diminuindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas.

Os recetores de CPSPs alogénicas mobilizadas com filgrastim tiveram uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa do tempo até à recuperação não suportada de plaquetas, em comparação com a transplantação alogénica da 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, de mortalidade relacionada com o tratamento (MRT) e de mortalidade quando o G-CSF foi administrado. Num estudo retrospectivo internacional separado, em doentes com leucemias mielógenas 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 estudos aleatorizados prospetivos, 8 estudos retrospectivos e 1 estudo de caso controlado, não detetou 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 (MO)^a					
Publicação	Período do estudo	N	DEvH de grau agudo II-IV	DEvH crónica	MRT
Meta-análise (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudo retrospectivo europeia (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudo retrospectiva internacional (2006)	1995-2000 ^b	2110	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 MO durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF

^b A análise inclui doentes que receberam transplante de MO durante este período

Utilização de filgrastim para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis antes do transplante de CPSPs alogénicas

Em dadores normais, uma dose de 10 microgramas/kg/dia administrada por via subcutânea durante 4 a 5 dias consecutivos, permite uma colheita de $\geq 4 \times 10^6$ células CD34⁺/kg de peso corporal do recetor na maioria dos dadores, após duas leucaféreses.

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

A utilização de filgrastim em doentes com infeção por VIH mantém as contagens dos neutrófilos no intervalo de valores normais, permitindo a administração programada de medicamentos antivirais e/ou de outros medicamentos mielossuppressores. Não existe evidência de que os doentes com infeção pelo VIH tratados com filgrastim apresentem um aumento da replicação do VIH.

Tal como com outros fatores de crescimento hematopoiéticos, o G-CSF demonstrou *in vitro* possuir propriedades estimuladoras das células endoteliais humanas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea das doses recomendadas, as concentrações séricas permaneceram acima de 10 ng/ml durante 8-16 horas.

Distribuição

O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 ml/kg.

Eliminação

Demonstrou-se que a depuração de filgrastim tem uma farmacocinética de primeira ordem após administração subcutânea e intravenosa. A semivida de eliminação sérica do filgrastim é aproximadamente de 3,5 horas com uma velocidade de depuração de cerca de 0,6 ml/min/kg. A perfusão contínua de filgrastim durante um período até 28 dias, em doentes em fase de recuperação de um transplante autólogo de medula óssea, não produziu qualquer evidência de acumulação e resultou em semividas comparáveis.

Linearidade

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de filgrastim, quer administrado por via intravenosa quer por via subcutânea.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O filgrastim foi estudado em estudos de toxicidade de dose repetida com duração até 1 ano que revelaram alterações atribuíveis às ações farmacológicas previstas, incluindo aumento dos leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiese extramedular e hipertrofia esplénica. Estas alterações foram revertidas após a descontinuação do tratamento.

Os efeitos do filgrastim no desenvolvimento pré-natal foram estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa (80 µg/kg/dia) de filgrastim em coelhos durante o período da organogénese apresentou toxicidade materna e observou-se aumento da taxa de abortos espontâneos, perdas pós-implantação, assim como uma diminuição do tamanho médio da ninhada viva e do peso fetal.

Com base nos dados notificados para outro produto à base de filgrastim semelhante ao produto à base de filgrastim de referência, foram obtidos resultados comparáveis e aumento de malformações fetais numa dose de 100 µg/kg/dia, uma dose tóxica materna que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 50 – 90 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica de 5 µg/kg/dia. Neste estudo, o nível de efeito adverso não observado para a toxicidade embriofetal foi de 10 µg/kg/dia, o qual correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 3 – 5 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica.

Em ratos gestantes, não se observou toxicidade materna ou fetal com doses até 575 µg/kg/dia. As ninhadas de ratos que receberam filgrastim durante os períodos perinatal e de aleitamento apresentaram um atraso na diferenciação externa e atraso do crescimento (≥ 20 µg/kg/dia), assim como uma taxa de sobrevivência ligeiramente reduzida (100 µg/kg/dia).

Filgrastim não apresentou qualquer efeito observável sobre a fertilidade de ratos macho ou fêmea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de vidro e plástico.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

A estabilidade físico-química em uso para utilização da solução diluída para perfusão foi demonstrada como sendo de 24 horas entre 2°C e 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, as condições e os prazos de conservação da solução em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder 24 horas a temperaturas entre 2°C e 8°C, exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A exposição accidental apenas uma vez a temperaturas de congelação não afeta adversamente a estabilidade de Grastofil. Se a exposição tiver sido superior a 24 horas ou tiver sido congelado mais do que uma vez, então Grastofil não deve ser utilizado.

Dentro do seu prazo de validade, e para a utilização em ambulatório, o doente pode remover Grastofil do frigorífico e conservá-lo à temperatura ambiente (não acima de 25°C) por um único período até 15 dias. No fim deste período, Grastofil não deve ser refrigerado novamente e deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

mlSeringas pré-cheias de vidro Tipo I com uma agulha de aço inoxidável na ponta, permanentemente instalada e marcações de 1/40 impressas para graduações até 1 ml no corpo. A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (látex, ver secção 4.4). Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Apresentações: embalagens contendo 1 ou 5 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se necessário, Grastofil pode ser diluído numa solução injetável/para perfusão de glucose a 5%. Não se recomenda, em circunstância alguma, uma diluição para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

A solução deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções límpidas isentas de partículas. Não agite.

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml.

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

Grastofil não contém conservantes. Tendo em conta o possível risco de contaminação microbiana, as seringas pré-cheias Grastofil destinam-se somente a ser utilizadas uma única vez

Quando diluído em glucose a 5%, Grastofil é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo cloreto de polivinilo (PVC), poliolefina (um copolímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Países Baixos
Tel: +31 (0)71 565 77 77
Fax: +31 (0)71 565 77 78

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

EU/1/13/877/003
EU/1/13/877/004

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

Data da primeira autorização: 18 de outubro de 2013
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no: 423 P/A
Sarkhej Bavla Highway
Moraiya; Taluka: Sanand,
Ahmedabad – 382213 Gujarat, Índia

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Grastofil 30 MU/0,5 ml solução injetável/para perfusão numa seringa pré-cheia
filgrastim

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

Cada seringa de 0,5 ml de solução contém 30 milhões de unidades (300 microgramas) de filgrastim (600 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável/para perfusão

1 seringa pré-cheia (0,5 ml)

5 seringas pré-cheias (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Não agite.

Via subcutânea e via intravenosa.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

A solução diluída de Grastofil para perfusão deve ser utilizada no período de 24 horas, quando conservada entre 2°C a 8°C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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**

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Países Baixos

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

EU/1/13/877/001 1 seringa pré-cheia
EU/1/13/877/002 5 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Grastofil 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - SERINGA PRÉ-CHEIA**

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

Grastofil 30 MU/0,5 ml solução injetável/para perfusão em seringa pré-cheia
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. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Grastofil 48 MU/0,5 ml solução injetável/para perfusão em seringa pré-cheia
filgrastim

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

Cada seringa de 0,5 ml de solução contém 48 UM (480 microgramas) de filgrastim
(960 microgramas/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações
injetáveis. Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável/para perfusão

1 seringa pré-cheia (0,5 ml)

5 seringas pré-cheias (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Não agite.

Via subcutânea e via intravenosa.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Países Baixos

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

EU/1/13/877/003 1 seringa pré-cheia
EU/1/13/877/004 5 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Grastofil 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - SERINGA PRÉ-CHEIA**

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

Grastofil 48 MU/0,5 ml solução injetável/para perfusão em seringa pré-cheia
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

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Grastofil 30 MU/0,5 ml mlsolução injetável/para perfusão em seringa pré-cheia filgrastim

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Neste folheto:

1. O que é Grastofil e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Grastofil
3. Como utilizar Grastofil
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Grastofil
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é grastofil e para que é utilizado

O que é Grastofil

Grastofil contém a substância ativa filgrastim. Grastofil é um fator de crescimento de glóbulos brancos (fator estimulador das colónias de granulócitos) e pertence a um grupo de medicamentos chamado citocinas. Os fatores de crescimento são proteínas que são produzidas naturalmente no organismo mas também podem ser feitas por biotecnologia para serem utilizadas como medicamento. Grastofil funciona encorajando a medula óssea a produzir mais glóbulos brancos.

Pode ocorrer uma redução no número de glóbulos brancos (neutropenia) por várias razões e isso faz com que o seu organismo seja menos capaz de combater as infeções. O filgrastim estimula a medula óssea (o tecido onde são feitas as novas células sanguíneas) para produzir mais glóbulos brancos que ajudam a lutar contra infeções.

Para que é utilizado Grastofil

O seu médico prescreveu-lhe Grastofil, que é utilizado para tratar a neutropenia, uma condição na qual o organismo produz neutrófilos em pequena quantidade. A neutropenia pode ser uma condição duradoura, na qual o organismo não produz neutrófilos em quantidade suficiente ou pode ser causada por fármacos utilizados para tratar o cancro. Em alguns casos, o seu organismo poderá produzir neutrófilos suficientes, mas como parte do seu tratamento para o cancro, o seu médico poderá querer aumentar o número de certas células do sangue (células CD34) e recolhê-las. As células são recolhidas utilizando um processo chamado aferése. Estas células que foram recolhidas são-lhe novamente devolvidas depois de ter recebido doses elevadas de tratamento para o cancro, de modo a fazer com que as contagens de células no seu sangue voltem ao normal mais rapidamente. O seu médico explicar-lhe-á por que está a ser tratado com Grastofil.

Grastofil pode ser utilizado:

- para aumentar o número de glóbulos brancos após o tratamento com quimioterapia para ajudar a prevenir as infeções;

- para aumentar o número de glóbulos brancos após um transplante de medula óssea para ajudar a prevenir as infeções;
- para aumentar o número de glóbulos brancos, se sofre de neutropenia crónica grave, para ajudar a prevenir infeções;
- nos doentes com infeção avançada pelo VIH ajudando a reduzir o risco de infeções;
- antes da quimioterapia de dose elevada para fazer com que a medula óssea produza mais células estaminais que podem ser colhidas e novamente repostas no seu organismo após o tratamento. Estas podem ser retiradas de si ou de um dador. As células estaminais voltam então para a medula óssea e produzem células sanguíneas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Grastofil

Não utilize Grastofil

- se tem alergia ao filgrastim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Grastofil:

Informe o seu médico antes de começar o tratamento **se tem**:

- osteoporose (doença dos ossos),
- anemia das células falciformes, pois o filgrastim pode desencadear uma crise falciforme.

Durante o tratamento com Grastofil, informe imediatamente o seu médico se:

- apresentar sinais súbitos de alergia, tais como erupção na pele, comichão ou urticária na pele, inchaço da cara, lábios, língua ou outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar, estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (hipersensibilidade),
- tiver inchaço na sua face ou tornozelos, sangue na urina ou urina de cor acastanhada ou se notar que urina menos que o habitual (glomerulonefrite),
- tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (abdómen), dor à esquerda abaixo da caixa torácica ou na ponta do seu ombro esquerdo [estes podem ser sintomas de um baço aumentado (esplenomegalia), ou possivelmente de rutura do baço],
- notar uma hemorragia ou nódoa negra invulgar [estas podem ser sintomas de um número baixo de plaquetas no sangue (trombocitopenia), com uma diminuição da capacidade do seu sangue para coagular],

Foi notificada raramente, inflamação da aorta (grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo) em doentes com cancro e dadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

Perda de resposta ao filgrastim

Caso tenha uma perda de resposta ou incapacidade de manutenção de resposta com o tratamento com filgrastim, o seu médico irá investigar os motivos, incluindo se desenvolveu anticorpos que neutralizam a atividade de filgrastim.

O seu médico pode querer controlá-lo cuidadosamente, ver secção 4 do folheto informativo.

Se for um doente com neutropenia crónica grave, pode correr o risco de desenvolver um cancro do sangue (leucemia, síndrome mielodisplásica (SMD)). Deve falar com o seu médico sobre os seus riscos de desenvolver cancros do sangue e quais os exames que deve fazer. Se desenvolver cancros do sangue ou se houver a possibilidade de isso lhe acontecer, não deve utilizar Grastofil, a menos que indicado pelo seu médico.

Se for dador de células estaminais tem de ter entre 16 e 60 anos de idade.

Tenha especial cuidado com a utilização de outros medicamentos que estimulam os glóbulos brancos

Grastofil pertence a um grupo de medicamentos que estimulam a produção de glóbulos brancos. O seu profissional de saúde deve registar sempre exatamente o nome do medicamento que está a utilizar.

Outros medicamentos e Grastofil

Grastofil não lhe deverá ser administrado nas 24 horas antes ou nas 24 horas depois da sua quimioterapia.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Grastofil não foi estudado em mulheres grávidas ou a amamentar.

É importante que fale com o seu médico se:

- está grávida ou a amamentar,
- se pensa estar grávida ou
- planeia engravidar.

Se ficar grávida durante o tratamento com Grastofil, informe o seu médico.

A menos que o seu médico diga o contrário, deve interromper o aleitamento se utiliza Grastofil.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Grastofil poderá ter uma influência reduzida sobre a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. Este medicamento pode causar tonturas. É aconselhável esperar e ver como se sente depois de receber Grastofil e antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Grastofil contém sorbitol

Grastofil contém 50 mg de sorbitol em cada ml. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver (ou se o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, você (ou o seu filho) não pode receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem digerir a frutose deste medicamento, o que pode causar efeitos secundários graves.

Tem de informar o seu médico antes de receber este medicamento se você (ou o seu filho) tem IHF ou se o seu filho deixou de poder ingerir alimentos ou bebidas doces, porque se sente enjoado, com vômitos ou se fica com efeitos desagradáveis, como inchaço, dores de estômago ou diarreia.

Gastofil contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Gastofil seringa pré-cheia contém borracha natural seca

A tampa da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex) que pode causar reações alérgicas.

3. Como utilizar Grastofil

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual varia em função da sua doença e peso. O seu médico dir-lhe-á qual a dose de Grastofil que deve utilizar.

Posologia

Grastofil e neutropenia (número baixo de um tipo de glóbulos brancos) associada a quimioterapia

A dose habitual é 0,5 milhões de unidades (5 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia. Por exemplo, se pesa 60 quilogramas, a sua dose diária será de 30 milhões de unidades (300 microgramas). O seu tratamento com Grastofil durará geralmente cerca de 14 dias. Contudo, em alguns tipos de doenças, pode ser necessário um tratamento mais prolongado com uma duração de cerca de um mês.

Grastofil e transplante de medula óssea

A dose inicial habitual é de 1 milhão de unidades (10 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia administrada por perfusão. Por exemplo, se pesa 60 quilogramas, a sua dose diária será de 60 milhões de unidades (600 microgramas). Normalmente recebe a sua primeira dose de Grastofil pelo menos 24 horas após a sessão de quimioterapia e pelo menos 24 horas depois de ter recebido o transplante de medula óssea. O seu médico pode depois analisar o seu sangue para ver se o tratamento está a ser eficaz e durante quanto tempo deverá ser administrado.

Grastofil e neutropenia crónica grave (número baixo de um tipo de glóbulos brancos)

A dose inicial habitual é entre 0,5 milhões de unidades (5 microgramas) e 1,2 milhões de unidades (12 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia administrada numa dose única ou numa dose dividida. O seu médico pode depois analisar o seu sangue para ver se o tratamento com Grastofil está a ser eficaz e verificar qual é a melhor dose para si. É necessário um tratamento prolongado com Grastofil para diminuir a neutropenia.

Grastofil e neutropenia (número baixo de um tipo de glóbulos brancos) em doentes com infeção pelo VIH

A dose inicial habitual é entre 0,1 milhões de unidades (1 micrograma) e 0,4 milhões de unidades (4 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia. O seu médico pode analisar o seu sangue em intervalos regulares para ver se o tratamento com Grastofil está a ser eficaz. Assim que o número de glóbulos brancos no seu sangue tiver voltado ao normal é possível diminuir a frequência da administração para menos de uma dose por dia. Pode ser necessário um tratamento prolongado com Grastofil para manter um número normal de glóbulos brancos no sangue.

Grastofil e transplante de células estaminais do sangue periférico (células estaminais recolhidas do sangue para utilizar num transplante de medula óssea)

Se é dador de células estaminais para si próprio, a dose habitual é entre 0,5 milhões de unidades (5 microgramas) e 1 milhão de unidades (10 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia. O tratamento com Grastofil dura até 2 semanas. O seu médico efetuará controlos do seu sangue para determinar qual é a melhor altura para realizar a colheita das células estaminais. Se é um dador de células estaminais para outra pessoa, a dose habitual é de 1 milhão de unidades (10 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia. O tratamento com Grastofil dura entre 4 a 5 dias. O seu médico efetuará análises regulares de sangue para determinar qual é a melhor altura para realizar a colheita das células estaminais.

Como se administra Grastofil

Grastofil é geralmente administrado diariamente por injeção no tecido imediatamente abaixo da pele (conhecida por injeção subcutânea). Também pode ser administrado diariamente na forma de uma injeção lenta na veia (conhecida por perfusão intravenosa).

Se a administração for administrada por via subcutânea, o seu médico pode sugerir que aprenda a dar as injeções a si próprio. O seu médico ou enfermeiro dar-lhe-ão instruções sobre como o deve fazer (ver o fim do folheto para informações sobre autoadministração). Não tente administrar a si próprio sem receber esta formação. Algumas das informações de que necessita são apresentadas no fim deste folheto, contudo, o tratamento correto da sua doença necessita de cooperação constante e frequente com o seu médico.

Durante quanto tempo terei de utilizar Grastofil?

Terá de utilizar Grastofil até a sua contagem de glóbulos brancos estar normal. Serão efetuadas análises ao sangue regularmente para monitorizar o número de glóbulos brancos no seu organismo. O seu médico irá dizer-lhe durante quanto tempo terá de utilizar Grastofil.

Utilização em crianças e adolescentes

Grastofil é utilizado para tratar crianças e adolescentes que estão a receber quimioterapia ou que sofrem de uma grave contagem baixa de glóbulos brancos (neutropenia). A posologia nas crianças e adolescentes a fazer quimioterapia é a mesma que nos adultos.

Instruções para injetar Grastofil

Esta secção contém informações sobre como administrar a si próprio uma injeção de Grastofil.

Importante: não tente dar a si mesmo uma injeção a menos que tenha recebido treinamento do seu médico ou enfermeiro.

Grastofil é injetado no tecido que fica imediatamente sob a pele, o que é conhecido por injeção subcutânea.

Equipamento de que necessita

Para administrar a si próprio a injeção subcutânea vai necessitar de:

- Uma nova seringa pré-cheia de Grastofil.
- Compressas embebidas em álcool ou semelhante.

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

1. Retire a seringa do frigorífico. Deixe a seringa à temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante cerca de 30 minutos ou segure cuidadosamente a seringa pré-cheia na mão durante alguns minutos. Desta maneira a injeção será mais confortável. Não aqueça Grastofil de qualquer outra maneira (por exemplo, não o aqueça no micro-ondas ou em água quente).
2. Não agite a seringa pré-cheia.
3. Não remova a proteção de plástico da agulha antes de estar pronto para se injetar.
4. Lave muito bem as mãos.
5. Encontre um local confortável e bem iluminado e coloque a seringa, os toalhetes embebidos em álcool e o recipiente à prova de perfuração nunca local de fácil alcance.

Como preparo a minha injeção de Grastofil?

Antes de injetar Grastofil, deve fazer o seguinte:

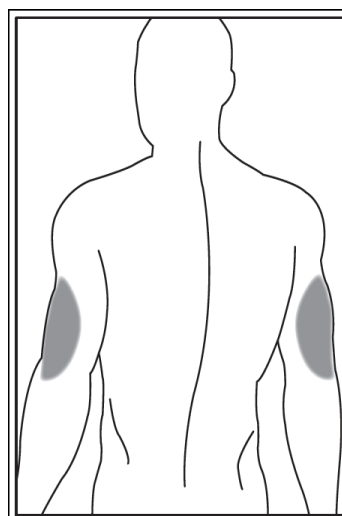
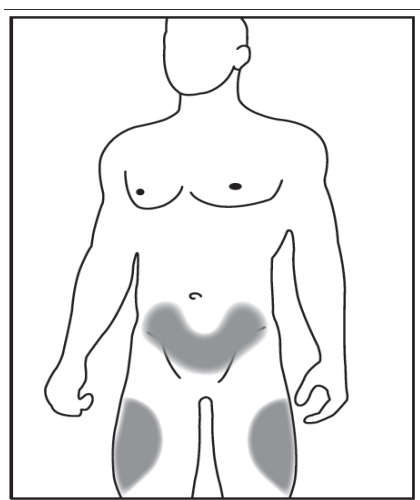
1. Evite dobrar a agulha e retire com cuidado a proteção de plástico da agulha sem rodar.

2. Não toque na agulha nem prima o êmbolo.
3. Pode detetar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Não necessita de remover a bolha de ar antes de injetar. A injeção da solução com a bolha de ar não é perigosa.
4. A seringa de Grastofil tem uma escala no corpo da seringa. Segure na seringa com a agulha voltada para cima. Puxe o êmbolo lentamente até ao número (apresentado em ml) que corresponde à dose de Grastofil que o seu médico prescreveu.
5. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

Onde devo administrar a minha injeção?

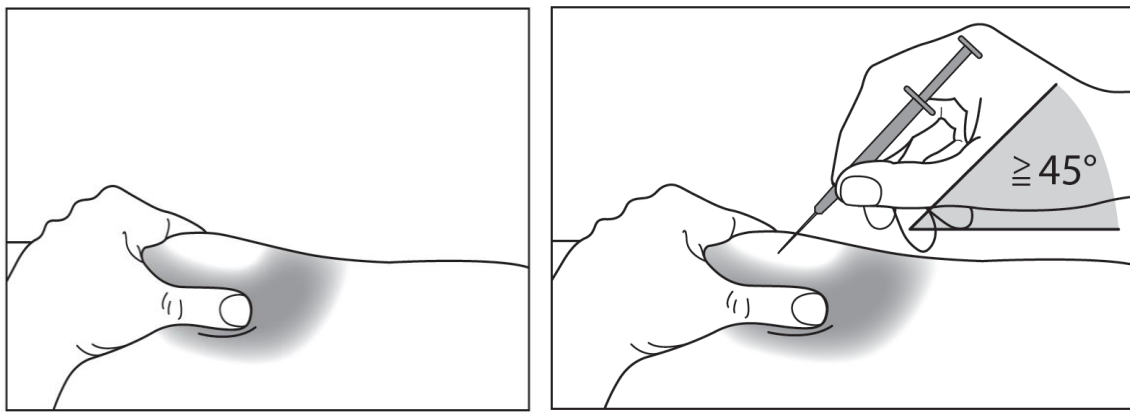
Os melhores locais para se injetar são a parte superior das coxas, e o abdómen. Se for outra pessoa a injetá-lo, também pode utilizar a região posterior dos seus braços.

Pode mudar o local de injeção se notar que a área está vermelha ou dolorosa.



Como devo administrar a minha injeção?

1. Desinfete a pele utilizando a compressa embebida em álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar.
2. Introduza a agulha completamente na pele como lhe mostraram o seu enfermeiro ou médico.
3. Puxe ligeiramente o êmbolo para verificar que nenhum vaso sanguíneo foi perfurado. Se vir sangue na seringa, remova a agulha e volte a introduzi-la noutra local.
4. Prima lentamente o êmbolo com uma pressão constante mantendo sempre a pele presa até a seringa estar vazia.
5. Remova a agulha e solte a pele. Não volte a colocar a tampa em agulhas usadas, já que poderá picar-se acidentalmente.
6. Se observar uma mancha de sangue pode limpá-la cuidadosamente com uma bola de algodão ou toalhete. Não esfregue o local de injeção. Se necessário pode cobrir o local de injeção com um adesivo.
7. Utilize cada seringa apenas para uma injeção. Não utilize o resto de Grastofil que tenha ficado na seringa.



Lembre-se: se você tem quaisquer problemas, por favor, não tenha medo de perguntar ao seu médico ou enfermeiro para obter ajuda e conselhos.

Se utilizar mais Grastofil do que deveria

Se utilizar mais Grastofil do que deveria, contacte o seu médico ou farmacêutico o mais cedo possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Grastofil

Se não tomou uma injeção contacte o seu médico logo que possível.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Contacte o seu médico para saber quando deve injetar a próxima dose.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico durante o tratamento se:

- tiver uma reação alérgica incluindo fraqueza, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), erupção da pele, erupção da pele com comichão (urticária), inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta (angioedema) e falta de ar (dispneia).
- tiver tosse, febre e dificuldade em respirar (dispneia), já que podem ser um sinal de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA).
- tiver uma doença nos rins (glomerulonefrite). Foram observados casos de doença renal em doentes que receberam filgrastim. Fale com o seu médico imediatamente se tiver um inchaço na face ou tornozelos, sangue na urina ou urina de cor acastanhada ou se notar que urina menos que o habitual.
- tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos secundários:
 - edema ou inchaço, que pode estar associado a uma diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal, sensação de enfartamento e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se rapidamente.

Estes podem ser sintomas de uma doença designada por “Síndrome de Extravasamento Capilar”, que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.

- tiver uma combinação de qualquer um dos seguintes sintomas:

- febre ou arrepios, ou sentir muito frio, frequência cardíaca muito elevada, confusão ou desorientação, falta de ar, dor extrema ou desconforto e pele suada e pegajosa.

Estes podem ser sintomas de uma doença chamada “sépsis” (também chamada “envenenamento do sangue”), uma infecção grave com resposta inflamatória do corpo todo, que pode constituir um potencial perigo de morte e que precisa de cuidados médicos urgentes.

- tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (dor abdominal), dor no lado esquerdo da caixa torácica ou uma dor na ponta do seu ombro porque pode haver um problema no seu baço [aumento do tamanho do baço (esplenomegalia) ou rutura do baço].
- estiver a ser tratado para neutropenia crónica grave e tiver sangue na urina (hematúria). O seu médico pode fazer análises regulares à sua urina se tiver este efeito secundário ou se forem detetadas proteínas na sua urina (proteinúria).

Um efeito frequente da utilização de Grastofil é dor nos músculos ou ossos (dor musculoesquelética), que pode ser aliviada tomando medicamentos normais para as dores (analgésicos). Em doentes submetidos a transplante de células estaminais ou de medula óssea, pode ocorrer doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) – esta é uma reação das células do dador contra o doente que recebe o transplante; os sinais e sintomas incluem erupção nas palmas das mãos ou plantas do pés e úlceras e feridas na boca, tubo digestivo, fígado, pele, ou nos olhos, pulmões, vagina e articulações.

Em dadores normais de células estaminais poderá observar-se um aumento dos glóbulos brancos (leucocitose) e uma diminuição das plaquetas, o que reduz a capacidade do seu sangue de coagular (trombocitopenia); estes serão controlados pelo seu médico.

Efeitos secundários muito frequentes (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição do número de plaquetas o que reduz a capacidade do sangue para coagular (trombocitopenia)
- baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia)
- dores de cabeça
- diarreia
- vómitos
- náuseas
- perda ou enfraquecimento anormal de cabelo e pelos (alopecia)
- cansaço (fadiga)
- inflamação e inchaço do revestimento do trato digestivo que vai desde a boca até ao ânus (inflamação das mucosas)
- febre (pirexia)

Efeitos secundários frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- inflamação dos pulmões (bronquite)
- infecção do trato respiratório superior
- infecção do trato urinário
- diminuição do apetite
- dificuldade em adormecer (insónias)
- tonturas
- diminuição da sensação de sensibilidade, especialmente na pele (hipoestesia)
- formigueiro ou dormência nas mãos e nos pés (parestesia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial alta (hipertensão)
- tosse
- tossir sangue (hemoptise)
- dor na boca e garganta (dor orofaríngea)
- sangrar do nariz (epistaxe)
- prisão de ventre
- dor oral
- aumento do fígado (hepatomegalia)
- erupção na pele
- vermelhidão da pele (eritema)

- espasmos musculares
- dor ao urinar (disúria)
- dor no peito
- dor
- fraqueza generalizada (astenia)
- sensação geral de mal-estar
- inchaço das mãos e dos pés (edema periférico)
- aumento de certas enzimas no sangue
- alterações na bioquímica do sangue
- reação à perfusão

Efeitos secundários pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- aumentos dos glóbulos brancos (leucocitose)
- reação alérgica (hipersensibilidade)
- rejeição de medula óssea transplantada (doença do enxerto *versus* hospedeiro)
- níveis elevados de ácido úrico no sangue, o que pode causar gota (hiperuricemia)
- lesão no fígado causada por bloqueio das pequenas veias no fígado (doença veno-oclusiva)
- pulmões que não funcionam como deviam causando falta de ar (insuficiência respiratória)
- inchaço e/ou líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial)
- radiografias anormais dos pulmões (infiltração pulmonar)
- sangramento dos pulmões (hemorragia pulmonar)
- falta de absorção de oxigênio nos pulmões (hipoxia)
- erupção na pele com elevações (exantema maculopapular)
- doença que faz com que os ossos fiquem menos densos, tornando-os mais fracos, mais frágeis e com probabilidade de partirem (osteoporose)
- reação no local de injeção

Efeitos secundários raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- dor intensa nos ossos, peito, tubo digestivo ou articulações (crises de anemia de células falciformes)
- reação alérgica súbita com risco de vida (reação anafilática)
- dor e inchaço das articulações, semelhante à gota (pseudogota)
- uma alteração na forma como o seu corpo regula os fluidos no seu corpo, podendo resultar em inchaço (perturbações do volume de líquidos)
- inflamação dos vasos sanguíneos da pele (vasculite cutânea)
- feridas dolorosas, elevadas, cor de ameixa nos membros e algumas vezes na face e pescoço, com febre (síndrome de Sweet)
- agravamento da artrite reumatoide
- alteração anormal na urina
- diminuição da densidade óssea
- Inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Grastofil

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Grastofil após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C); não congelar ou agitar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem para proteger da luz.

Grastofil pode ser retirado do frigorífico e deixado à temperatura ambiente (não acima de 25°C) durante um único período até 15 dias que termina na data marcada termo. A partir do momento em que Grastofil fica à temperatura ambiente, não pode ser colocado novamente no frigorífico. Quaisquer seringas de Grastofil que tenham ficado fora do frigorífico durante mais de 15 dias não devem ser utilizadas e devem ser eliminadas de acordo com as exigências locais.

Não utilize Grastofil se verificar que está turvo ou que contém partículas.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Grastofil

- A substância ativa é o filgrastim. Cada ml de solução contém 60 milhões de unidades (MU) (equivalente a 600 microgramas [μg]) de filgrastim. mlCada seringa pré-cheia contém 30 MU (300 μg) de filgrastim em 0,5 ml de soluçãoomlml.
- Os outros componentes são o ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Ver secção 2 “O que precisa de saber antes de utilizar Grastofil”.

Qual o aspeto de Grastofil e conteúdo da embalagem

Grastofil é uma solução injetável ou para perfusão límpida e incolor. É apresentado numa seringa pré-cheia, marcado com 1/40 marcas impressas de 0,1 ml a 1 ml na seringa, com uma agulha de injeção. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Grastofil está disponível em embalagens contendo 1 e 5 seringas pré-cheias com uma agulha de injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Países Baixos
Tel: +31 (0)71 565 77 77
Fax: +31 (0)71 565 77 78

Fabricante

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holanda

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

België/Belgique/Belgien

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Česká republika

STADA Pharma CZ s.r.o.
Tel: +420/257-888.111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf:+45/44.85.99.99

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Ελλάδα

Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ:+30/2106776550

España

Laboratorio STADA S.L.
Tel: +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS
Tél:+33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o
Tel: +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

CRINOS S.p.A.
Tel: +39/02-89.421721

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Österreich

STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.
Tel:+43/1-367.85.85.0

Polska

STADA Poland Sp.z.oo.
Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel:(31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Tel:+ 386/1-589.67.10

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.
Tel: +421/2-5262.1933

Suomi

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358/207.416.888

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

Latvija
STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

United Kingdom
Thornton & Ross Ltd.
Tel:+44/1484-842.217

Este folheto foi revisto pela última vez em: MM/AAAA

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Se necessário, Grastofil pode ser diluído em glucose a 5%. Nunca diluir para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg/ml) por ml.

A solução deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções límpidas isentas de partículas.

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas após adição de 0,2 ml de solução de albumina humana de 200 mg/ml (20%).

Quando diluído em glucose a 5%, o filgrastim é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo cloreto de polivinilo, poliolefina (um copolímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Grastofil 48 MU/0,5 mlml solução injetável/para perfusão em seringa pré-cheia filgrastim

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Neste folheto:

1. O que é Grastofil e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Grastofil
3. Como utilizar Grastofil
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Grastofil
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é grastofil e para que é utilizado

O que é Grastofil

Grastofil contém a substância ativa filgrastim. Grastofil é um fator de crescimento de glóbulos brancos (fator estimulador das colónias de granulócitos) e pertence a um grupo de medicamentos chamado citocinas. Os fatores de crescimento são proteínas que são produzidas naturalmente no organismo mas também podem ser feitas por biotecnologia para serem utilizadas como medicamento. Grastofil funciona encorajando a medula óssea a produzir mais glóbulos brancos.

Pode ocorrer uma redução no número de glóbulos brancos (neutropenia) por várias razões e isso faz com que o seu organismo seja menos capaz de combater as infeções. O filgrastim estimula a medula óssea (o tecido onde são feitas as novas células sanguíneas) para produzir mais glóbulos brancos que ajudam a lutar contra infeções.

Para que é utilizado Grastofil

O seu médico prescreveu-lhe Grastofil, que é utilizado para tratar a neutropenia, uma condição na qual o organismo produz neutrófilos em pequena quantidade. A neutropenia pode ser uma condição duradoura, na qual o organismo não produz neutrófilos em quantidade suficiente ou pode ser causada por fármacos utilizados para tratar o cancro. Em alguns casos, o seu organismo poderá produzir neutrófilos suficientes, mas como parte do seu tratamento para o cancro, o seu médico poderá querer aumentar o número de certas células do sangue (células CD34) e recolhê-las. As células são recolhidas utilizando um processo chamado aferése. Estas células que foram recolhidas são-lhe novamente devolvidas depois de ter recebido doses elevadas de tratamento para o cancro, de modo a fazer com que as contagens de células no seu sangue voltem ao normal mais rapidamente. O seu médico explicar-lhe-á por que está a ser tratado com Grastofil.

Grastofil pode ser utilizado:

- para aumentar o número de glóbulos brancos após o tratamento com quimioterapia para ajudar a prevenir as infeções;
- para aumentar o número de glóbulos brancos após um transplante de medula óssea para ajudar a prevenir as infeções;
- para aumentar o número de glóbulos brancos, se sofre de neutropenia crónica grave, para ajudar a prevenir infeções;
- nos doentes com infeção avançada pelo VIH ajudando a reduzir o risco de infeções;
- antes da quimioterapia de dose elevada para fazer com que a medula óssea produza mais células estaminais que podem ser colhidas e novamente repostas no seu organismo após o tratamento. Estas podem ser retiradas de si ou de um dador. As células estaminais voltam então para a medula óssea e produzem células sanguíneas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Grastofil

Não utilize Grastofil

- se tem alergia ao filgrastim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Grastofil:

- osteoporose (doença dos ossos),
- anemia das células falciformes, pois o filgrastim pode desencadear uma crise falciforme.

Durante o tratamento com Grastofil, informe imediatamente o seu médico se:

- apresentar sinais súbitos de alergia, tais como erupção na pele, comichão ou urticária na pele, inchaço da cara, lábios, língua ou outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar, estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (hipersensibilidade),
- tiver inchaço na sua face ou tornozelos, sangue na urina ou urina de cor acastanhada ou se notar que urina menos que o habitual (glomerulonefrite),
- tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (abdómen), dor à esquerda abaixo da caixa torácica ou na ponta do seu ombro esquerdo [estes podem ser sintomas de um baço aumentado (esplenomegalia), ou possivelmente de rutura do baço],
- notar uma hemorragia ou nódoa negra invulgar [estas podem ser sintomas de um número baixo de plaquetas no sangue (trombocitopenia), com uma diminuição da capacidade do seu sangue para coagular],

Foi notificada raramente, inflamação da aorta (grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo) em doentes com cancro e dadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

Perda de resposta ao filgrastim

Caso tenha uma perda de resposta ou incapacidade de manutenção de resposta com o tratamento com filgrastim, o seu médico irá investigar os motivos, incluindo se desenvolveu anticorpos que neutralizam a atividade de filgrastim.

O seu médico pode querer controlá-lo cuidadosamente, ver secção 4 do folheto informativo.

Se for um doente com neutropenia crónica grave, pode correr o risco de desenvolver um cancro do sangue (leucemia, síndrome mielodisplásica (SMD)). Deve falar com o seu médico sobre os seus riscos de desenvolver cancros do sangue e quais os exames que deve fazer. Se desenvolver cancros do sangue ou se houver a possibilidade de isso lhe acontecer, não deve utilizar Grastofil, a menos que indicado pelo seu médico.

Se for dador de células estaminais tem de ter entre 16 e 60 anos de idade.

Tenha especial cuidado com a utilização de outros medicamentos que estimulam os glóbulos brancos

Grastofil pertence a um grupo de medicamentos que estimulam a produção de glóbulos brancos. O seu profissional de saúde deve registar sempre exatamente o nome do medicamento que está a utilizar.

Outros medicamentos e Grastofil

Grastofil não lhe deverá ser administrado nas 24 horas antes ou nas 24 horas depois da sua quimioterapia.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Grastofil não foi estudado em mulheres grávidas ou a amamentar.

É importante que fale com o seu médico se:

- está grávida ou a amamentar,
- se pensa estar grávida ou
- planeia engravidar.

Se ficar grávida durante o tratamento com Grastofil, informe o seu médico.

A menos que o seu médico diga o contrário, deve interromper o aleitamento se utiliza Grastofil.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Grastofil poderá ter uma influência reduzida sobre a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. Este medicamento pode causar tonturas. É aconselhável esperar e ver como se sente depois de receber Grastofil e antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Grastofil contém sorbitol

Grastofil contém 50 mg de sorbitol em cada ml. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver (ou se o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, você (ou o seu filho) não pode receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem digerir a frutose deste medicamento, o que pode causar efeitos secundários graves.

Tem de informar o seu médico antes de receber este medicamento se você (ou o seu filho) tem IHF ou se o seu filho deixou de poder ingerir alimentos ou bebidas doces, porque se sente enjoado, com vômitos ou se fica com efeitos desagradáveis, como inchaço, dores de estômago ou diarreia.

Gastofil contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Gastofil seringa pré-cheia contém borracha natural seca

A tampa da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex) que pode causar reações alérgicas.

3. Como utilizar Grastofil

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual varia em função da sua doença e peso. O seu médico dir-lhe-á qual a dose de Grastofil que deve utilizar.

Posologia

Grastofil e neutropenia (número baixo de um tipo de glóbulos brancos) associada a quimioterapia

A dose habitual é 0,5 milhões de unidades (5 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia. Por exemplo, se pesa 60 quilogramas, a sua dose diária será de 30 milhões de unidades (300 microgramas). O seu tratamento com Grastofil durará geralmente cerca de 14 dias. Contudo, em alguns tipos de doenças, pode ser necessário um tratamento mais prolongado com uma duração de cerca de um mês.

Grastofil e transplante de medula óssea

A dose inicial habitual é de 1 milhão de unidades (10 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia administrada por perfusão. Por exemplo, se pesa 60 quilogramas, a sua dose diária será de 60 milhões de unidades (600 microgramas). Normalmente recebe a sua primeira dose de Grastofil pelo menos 24 horas após a sessão de quimioterapia e pelo menos 24 horas depois de ter recebido o transplante de medula óssea. O seu médico pode depois analisar o seu sangue para ver se o tratamento está a ser eficaz e durante quanto tempo deverá ser administrado.

Grastofil e neutropenia crónica grave (número baixo de um tipo de glóbulos brancos)

A dose inicial habitual é entre 0,5 milhões de unidades (5 microgramas) e 1,2 milhões de unidades (12 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia administrada numa dose única ou numa dose dividida. O seu médico pode depois analisar o seu sangue para ver se o tratamento com Grastofil está a ser eficaz e verificar qual é a melhor dose para si. É necessário um tratamento prolongado com Grastofil para diminuir a neutropenia.

Grastofil e neutropenia (número baixo de um tipo de glóbulos brancos) em doentes com infeção pelo VIH

A dose inicial habitual é entre 0,1 milhões de unidades (1 micrograma) e 0,4 milhões de unidades (4 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia. O seu médico pode analisar o seu sangue em intervalos regulares para ver se o tratamento com Grastofil está a ser eficaz. Assim que o número de glóbulos brancos no seu sangue tiver voltado ao normal é possível diminuir a frequência da administração para menos de uma dose por dia. Pode ser necessário um tratamento prolongado com Grastofil para manter um número normal de glóbulos brancos no sangue.

Grastofil e transplante de células estaminais do sangue periférico (células estaminais recolhidas do sangue para utilizar num transplante de medula óssea)

Se é dador de células estaminais para si próprio, a dose habitual é entre 0,5 milhões de unidades (5 microgramas) e 1 milhão de unidades (10 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia. O tratamento com Grastofil dura até 2 semanas. O seu médico efetuará controlos do seu sangue para determinar qual é a melhor altura para realizar a colheita das células estaminais. Se é um dador de

células estaminais para outra pessoa, a dose habitual é de 1 milhão de unidades (10 microgramas) por quilograma de peso corporal por dia. O tratamento com Grastofil dura entre 4 a 5 dias. O seu médico efetuará análises regulares de sangue para determinar qual é a melhor altura para realizar a colheita das células estaminais.

Como se administra Grastofil

Grastofil é geralmente administrado diariamente por injeção no tecido imediatamente abaixo da pele (conhecida por injeção subcutânea). Também pode ser administrado diariamente na forma de uma injeção lenta na veia (conhecida por perfusão intravenosa).

Se a administração for administrada por via subcutânea, o seu médico pode sugerir que aprenda a dar as injeções a si próprio. O seu médico ou enfermeiro dar-lhe-ão instruções sobre como o deve fazer (ver o fim do folheto para informações sobre autoadministração). Não tente administrar a si próprio sem receber esta formação. Algumas das informações de que necessita são apresentadas no fim deste folheto, contudo, o tratamento correto da sua doença necessita de cooperação constante e frequente com o seu médico.

Durante quanto tempo terei de utilizar Grastofil?

Terá de utilizar Grastofil até a sua contagem de glóbulos brancos estar normal. Serão efetuadas análises ao sangue regularmente para monitorizar o número de glóbulos brancos no seu organismo. O seu médico irá dizer-lhe durante quanto tempo terá de utilizar Grastofil.

Utilização em crianças e adolescentes

Grastofil é utilizado para tratar crianças e adolescentes que estão a receber quimioterapia ou que sofrem de uma grave contagem baixa de glóbulos brancos (neutropenia). A posologia nas crianças e adolescentes a fazer quimioterapia é a mesma que nos adultos.

Instruções para injetar Grastofil

Esta secção contém informações sobre como administrar a si próprio uma injeção de Grastofil.

Importante: não tente dar a si mesmo uma injeção a menos que tenha recebido treinamento do seu médico ou enfermeiro.

Grastofil é injetado no tecido que fica imediatamente sob a pele, o que é conhecido por injeção subcutânea.

Equipamento de que necessita

Para administrar a si próprio a injeção subcutânea vai necessitar de:

- Uma nova seringa pré-cheia de Grastofil.
- Compressas embebidas em álcool ou semelhante.

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

1. Retire a seringa do frigorífico. Deixe a seringa à temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante cerca de 30 minutos ou segure cuidadosamente a seringa pré-cheia na mão durante alguns minutos. Desta maneira a injeção será mais confortável. Não aqueça Grastofil de qualquer outra maneira (por exemplo, não o aqueça no micro-ondas ou em água quente).
2. Não agite a seringa pré-cheia.
3. Não remova a proteção de plástico da agulha antes de estar pronto para se injetar.
4. Lave muito bem as mãos.
5. Encontre um local confortável e bem iluminado e coloque a seringa, os toalhetes embebidos em álcool e o recipiente à prova de perfuração nunca local de fácil alcance.

Como preparo a minha injeção de Grastofil?

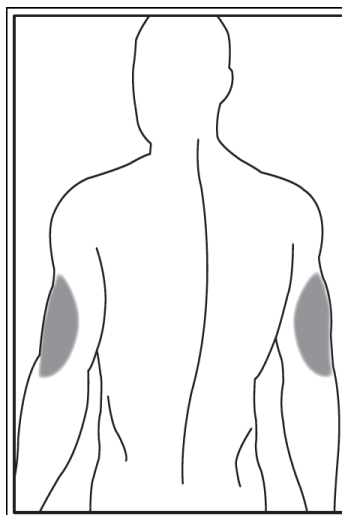
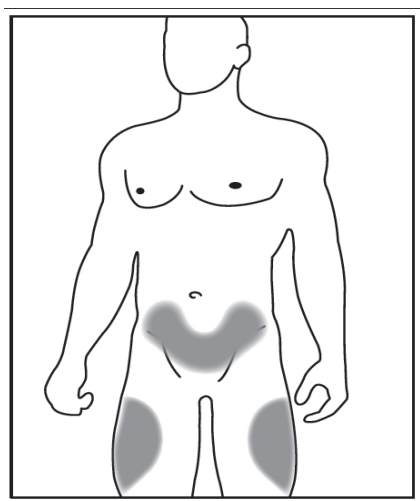
Antes de injetar Grastofil, deve fazer o seguinte:

1. Evite dobrar a agulha e retire com cuidado a proteção de plástico da agulha sem rodar.
2. Não toque na agulha nem prima o êmbolo.
3. Pode detetar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Não necessita de remover a bolha de ar antes de injetar. A injeção da solução com a bolha de ar não é perigosa.
4. A seringa de Grastofil tem uma escala no corpo da seringa. Segure na seringa com a agulha voltada para cima. Puxe o êmbolo lentamente até ao número (apresentado em ml) que corresponde à dose de Grastofil que o seu médico prescreveu.
5. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

Onde devo administrar a minha injeção?

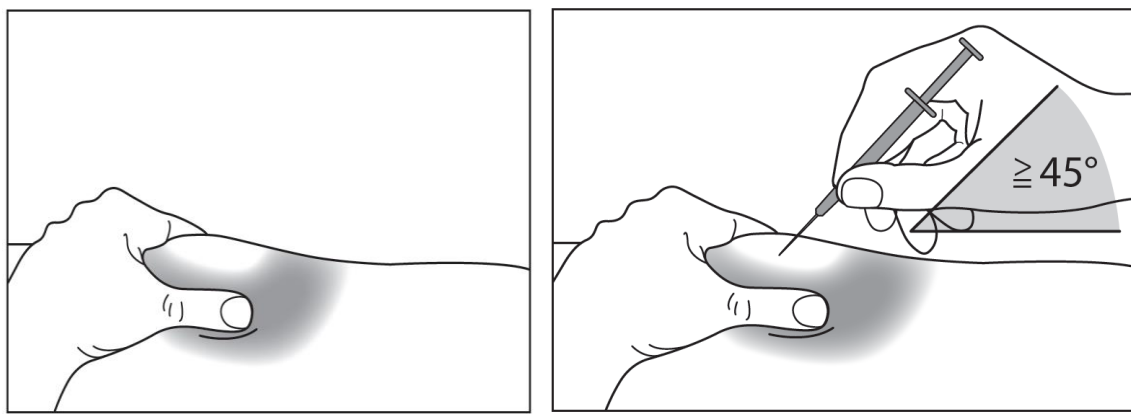
Os melhores locais para se injetar são a parte superior das coxas, e o abdómen. Se for outra pessoa a injetá-lo, também pode utilizar a região posterior dos seus braços.

Pode mudar o local de injeção se notar que a área está vermelha ou dolorosa.



Como devo administrar a minha injeção?

1. Desinfete a pele utilizando a compressa embebida em álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar.
2. Introduza a agulha completamente na pele como lhe mostraram o seu enfermeiro ou médico.
3. Puxe ligeiramente o êmbolo para verificar que nenhum vaso sanguíneo foi perfurado. Se vir sangue na seringa, remova a agulha e volte a introduzi-la noutra local.
4. Prima lentamente o êmbolo com uma pressão constante mantendo sempre a pele presa até a seringa estar vazia.
5. Remova a agulha e solte a pele. Não volte a colocar a tampa em agulhas usadas, já que poderá picar-se acidentalmente.
6. Se observar uma mancha de sangue pode limpá-la cuidadosamente com uma bola de algodão ou toalhete. Não esfregue o local de injeção. Se necessário pode cobrir o local de injeção com um adesivo.
7. Utilize cada seringa apenas para uma injeção. Não utilize o resto de Grastofil que tenha ficado na seringa.



Lembre-se: se você tem quaisquer problemas, por favor, não tenha medo de perguntar ao seu médico ou enfermeiro para obter ajuda e conselhos.

Se utilizar mais Grastofil do que deveria

Se utilizar mais Grastofil do que deveria, contacte o seu médico ou farmacêutico o mais cedo possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Grastofil

Se não tomou uma injeção contacte o seu médico logo que possível.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Contacte o seu médico para saber quando deve injetar a próxima dose.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico durante o tratamento se:

- tiver uma reação alérgica incluindo fraqueza, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), erupção da pele, erupção da pele com comichão (urticária), inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta (angioedema) e falta de ar (dispneia).
- tiver tosse, febre e dificuldade em respirar (dispneia), já que podem ser um sinal de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA).
- tiver uma doença nos rins (glomerulonefrite). Foram observados casos de doença renal em doentes que receberam filgrastim. Fale com o seu médico imediatamente se tiver um inchaço na face ou tornozelos, sangue na urina ou urina de cor acastanhada ou se notar que urina menos que o habitual.
- tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos secundários:
 - edema ou inchaço, que pode estar associado a uma diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal, sensação de enfartamento e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se rapidamente.

Estes podem ser sintomas de uma doença designada por Síndrome de Extravasamento Capilar, que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.

- tiver uma combinação de qualquer um dos seguintes sintomas:

- febre ou arrepios, ou sentir muito frio, frequência cardíaca muito elevada, confusão ou desorientação, falta de ar, dor extrema ou desconforto e pele suada e pegajosa.

Estes podem ser sintomas de uma doença chamada “sépsis” (também chamada “envenenamento do sangue”), uma infecção grave com resposta inflamatória do corpo todo, que pode constituir um potencial perigo de morte e que precisa de cuidados médicos urgentes.

- tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (dor abdominal), dor no lado esquerdo da caixa torácica ou uma dor na ponta do seu ombro porque pode haver um problema no seu baço [aumento do tamanho do baço (esplenomegalia) ou rutura do baço].
- estiver a ser tratado para neutropenia crónica grave e tiver sangue na urina (hematúria). O seu médico pode fazer análises regulares à sua urina se tiver este efeito secundário ou se forem detetadas proteínas na sua urina (proteinúria).

Um efeito frequente da utilização de Grastofil é dor nos músculos ou ossos (dor musculoesquelética), que pode ser aliviada tomando medicamentos normais para as dores (analgésicos). Em doentes submetidos a transplante de células estaminais ou de medula óssea, pode ocorrer doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) – esta é uma reação das células do dador contra o doente que recebe o transplante; os sinais e sintomas incluem erupção nas palmas das mãos ou plantas do pés e úlceras e feridas na boca, tubo digestivo, fígado, pele, ou nos olhos, pulmões, vagina e articulações.

Em dadores normais de células estaminais, pode observar-se um aumento dos glóbulos brancos (leucocitose) e uma diminuição das plaquetas, o que reduz a capacidade do seu sangue de coagular (trombocitopenia); estes serão controlados pelo seu médico.

Efeitos secundários muito frequentes (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição do número de plaquetas o que reduz a capacidade do sangue para coagular (trombocitopenia)
- baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia)
- dores de cabeça
- diarreia
- vómitos
- náuseas
- perda ou enfraquecimento anormal de cabelo e pelos (alopecia)
- cansaço (fadiga)
- inflamação e inchaço do revestimento do trato digestivo que vai desde a boca até ao ânus (inflamação das mucosas)
- febre (pirexia)

Efeitos secundários frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- inflamação dos pulmões (bronquite)
- infecção do trato respiratório superior
- infecção do trato urinário
- diminuição do apetite
- dificuldade em adormecer (insónias)
- tonturas
- diminuição da sensação de sensibilidade, especialmente na pele (hipoestesia)
- formigueiro ou dormência nas mãos e nos pés (parestesia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial alta (hipertensão)
- tosse
- tossir sangue (hemoptise)
- dor na boca e garganta (dor orofaríngea)
- sangrar do nariz (epistaxe)
- prisão de ventre
- dor oral
- aumento do fígado (hepatomegalia)
- erupção na pele
- vermelhidão da pele (eritema)

- espasmos musculares
- dor ao urinar (disúria)
- dor no peito
- dor
- fraqueza generalizada (astenia)
- sensação geral de mal-estar
- inchaço das mãos e dos pés (edema periférico)
- aumento de certas enzimas no sangue
- alterações na bioquímica do sangue
- reação à perfusão

Efeitos secundários pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- aumentos dos glóbulos brancos (leucocitose)
- reação alérgica (hipersensibilidade)
- rejeição de medula óssea transplantada (doença do enxerto *versus* hospedeiro)
- níveis elevados de ácido úrico no sangue, o que pode causar gota (hiperuricemia)
- lesão no fígado causada por bloqueio das pequenas veias no fígado (doença veno-oclusiva)
- pulmões que não funcionam como deviam causando falta de ar (insuficiência respiratória)
- inchaço e/ou líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial)
- radiografias anormais dos pulmões (infiltração pulmonar)
- sangramento dos pulmões (hemorragia pulmonar)
- falta de absorção de oxigénio nos pulmões (hipoxia)
- erupção na pele com elevações (exantema maculopapular)
- doença que faz com que os ossos fiquem menos densos, tornando-os mais fracos, mais frágeis e com probabilidade de partirem (osteoporose)
- reação no local de injeção

Efeitos secundários raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- dor intensa nos ossos, peito, tubo digestivo ou articulações (crises de anemia de células falciformes)
- reação alérgica súbita com risco de vida (reação anafilática)
- dor e inchaço das articulações, semelhante à gota (pseudogota)
- uma alteração na forma como o seu corpo regula os fluidos no seu corpo, podendo resultar em inchaço (perturbações do volume de líquidos)
- inflamação dos vasos sanguíneos da pele (vasculite cutânea)
- feridas dolorosas, elevadas, cor de ameixa nos membros e algumas vezes na face e pescoço, com febre (síndrome de Sweet)
- agravamento da artrite reumatoide
- alteração involuntária na urina
- diminuição da densidade óssea
- Inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Grastofil

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Grastofil após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C); não congelar ou agitar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem para proteger da luz.

Grastofil pode ser retirado do frigorífico e deixado à temperatura ambiente (não acima de 25°C) durante um único período até 15 dias que termina na data marcada termo. A partir do momento em que Grastofil fica à temperatura ambiente, não pode ser colocado novamente no frigorífico. Quaisquer seringas de Grastofil que tenham ficado fora do frigorífico durante mais de 15 dias não devem ser utilizadas e devem ser eliminadas de acordo com as exigências locais.

Não utilize Grastofil se verificar que está turvo ou que contém partículas.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Grastofil

- A substância ativa é o filgrastim. Cada ml de solução contém 60 milhões de unidades (MU) (equivalente a 600 microgramas [μg]) de filgrastim. ml Cada seringa pré-cheia contém 48 MU (480 μg) de filgrastim em 0,5 ml de solução/ml.
- Os outros componentes são o ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Ver secção 2 “O que precisa de saber antes de utilizar Grastofil”.

Qual o aspeto de Grastofil e conteúdo da embalagem

Grastofil é uma solução injetável ou para perfusão límpida e incolor. É apresentado numa seringa pré-cheia, marcado com 1/40 marcas impressas de 0,1 ml a 1 ml na seringa, com uma agulha de injeção. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Grastofil está disponível em embalagens contendo 1 e 5 seringas pré-cheias com uma agulha de injeção.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Países Baixos
Tel: +31 (0)71 565 77 77
Fax: +31 (0)71 565 77 78

Fabricante

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holanda

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

België/Belgique/Belgien

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Česká republika

STADA Pharma CZ s.r.o.
Tel: +420/257-888.111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf:+45/44.85.99.99

Deutschland

STADAPHARMA GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Ελλάδα

Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ:+30/2106776550

España

Laboratorio STADA S.L.
Tel: +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS
Tél:+33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o
Tel: +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Österreich

STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.
Tel:+43/1-367.85.85.0

Polska

STADA Poland Sp.z.oo.
Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel:(31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Tel:+ 386/1-589.67.10

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.
Tel: +421/2-5262.1933

Italia

CRINOS S.p.A.
Tel: +39/02-89.421721

Suomi

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358/207.416.888

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

United Kingdom

Thornton & Ross Ltd.
Tel:+44/1484-842.217

Este folheto foi revisto pela última vez em:MM/AAAA

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Se necessário, Grastofil pode ser diluído em glucose a 5%. Nunca diluir para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg/ml) por ml.

A solução deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções límpidas isentas de partículas.

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas após adição de 0,2 ml de solução de albumina humana de 200 mg/ml (20%).

Quando diluído em glucose a 5%, o filgrastim é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo cloreto de polivinilo, poliolefina (um copolímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno