

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável/perfusão

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável/perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injetável/perfusão contém 60 milhões de unidades internacionais [MUI] (600 µg) de filgrastim.

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

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

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução contém 50 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável/perfusão

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com filgrastim só deve ser administrada em colaboração com um centro oncológico que tenha experiência no tratamento com fator estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF) e em

hematologia e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e de aférese devem ser executados em colaboração com um centro de oncologia/hematologia com experiência aceitável neste campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas possa ser feita corretamente.

Quimioterapia citotóxica estabelecida

Posologia

A dose recomendada de filgrastim é de 0,5 MUI (5 µg)/kg/dia. A primeira dose de filgrastim deve ser administrada pelo menos 24 horas depois da quimioterapia citotóxica.

Em ensaios clínicos aleatorizados foi utilizada uma dose subcutânea de 23 MUI (230 µg)/m²/dia (4,0 a 8,4 µg/kg/dia).

A administração diária de filgrastim deve continuar até que o limiar neutrofílico esperado seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos volte ao seu valor normal. Após a quimioterapia estabelecida para os tumores sólidos, linfomas e leucemias linfóides, a duração esperada do tratamento necessário para atingir estes valores é de aproximadamente 14 dias. Após o início e a consolidação do tratamento para a leucemia mieloide aguda (LMA), a duração do tratamento poderá ser substancialmente superior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e plano de tratamentos da quimioterapia citotóxica utilizada.

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

Modo de administração

O filgrastim pode ser administrado por injeção subcutânea diária, ou por perfusão intravenosa diária, diluído em solução para perfusão de glucose a 5% e administrada durante 30 minutos (ver secção 6.6). Na maior parte dos casos prefere-se a via subcutânea. Existe alguma evidência proveniente de um estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. Não é clara a relevância clínica deste acontecimento para a administração de doses múltiplas. A escolha da via de administração deve depender das características clínicas particulares de cada doente.

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

Posologia

A dose inicial recomendada de filgrastim é de 1,0 MUI (10 µg)/kg/dia.

A primeira dose de filgrastim deve ser administrada pelo menos 24 horas depois da quimioterapia citotóxica e pelo menos 24 horas após perfusão da medula óssea.

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

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

CAN = contagem absoluta de neutrófilos

Modo de administração

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

Para a mobilização de CPSPs em doentes submetidos a terapêutica mielossupressora ou mieloablativa seguida de transplante autólogo de CPSP

Posologia

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado isoladamente é de 1,0 MIU (10 µg)/kg/dia durante 5 a 7 dias consecutivos. Esquema de leucaférese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6 são, em geral, suficientes. Noutras circunstâncias, podem ser necessárias leucaféreses adicionais. A administração de filgrastim deve ser mantida até à última leucaférese.

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

Modo de administração

Filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia:

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

Filgrastim para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora:

Filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

Para a mobilização de CPSPs em dadores saudáveis antes do transplante alogénico de CPSP

Posologia

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

Modo de administração

O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Posologia

Neutropenia congénita

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

Neutropenia idiopática ou cíclica

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

Ajuste da dose

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

Modo de administração

Neutropenia congénita, idiopática ou cíclica:

O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com infeção por VIH

Posologia

Para reverter a neutropenia

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

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

Para manter uma contagem normal de neutrófilos

Depois de ter sido atingida a reversão da neutropenia, deve ser estabelecida a dose mínima eficaz para manter uma contagem normal de neutrófilos. É recomendado um ajuste de dose inicial para administração em dias alternados de 30 MUI (300 μg)/dia. Podem ser necessários outros ajustes da posologia, dependendo da CAN do doente, para manter a contagem dos neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$. Em ensaios clínicos, foram necessárias doses de 30 MUI (300 μg)/dia administradas de 1 a 7 dias por semana para manter a CAN $> 2,0 \times 10^9/l$, sendo a mediana da frequência das administrações de 3 dias por semana. Pode ser necessária uma administração de longo prazo para manter a CAN $> 2,0 \times 10^9/l$.

Modo de administração

Reversão da neutropenia ou manutenção de contagens normais de neutrófilos:

O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

Populações especiais

Idosos

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

Doentes com insuficiência hepática ou renal

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

Utilização pediátrica na NCG e nas neoplasias

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências e precauções especiais em todas as indicações

Hipersensibilidade

Foi notificada hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas que ocorrem no início ou em tratamentos subsequentes, em doentes tratados com filgrastim. Descontinuar permanentemente o Ratiograstim em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar filgrastim a doentes com historial de hipersensibilidade ao filgrastim ou ao pegfilgrastim.

Efeitos adversos pulmonares

Foram notificadas reações adversas pulmonares, em particular, doença pulmonar intersticial, após a administração de G-CSF. Os doentes com uma história recente de infiltrados pulmonares ou pneumonia poderão ter um risco superior. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia, em associação com sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar, podem ser sinais preliminares indicativos de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA). A administração de filgrastim deve ser interrompida e iniciado tratamento apropriado.

Glomerulonefrite

Foi notificada glomerulonefrite em doentes a receber filgrastim e pegfilgrastim. Em geral, os acontecimentos de glomerulonefrite resolveram-se após redução da dose ou interrupção do filgrastim e pegfilgrastim. Recomenda-se a monitorização das análises à urina.

Síndrome de extravasamento capilar

Foi notificada a síndrome de extravasamento capilar após a administração de G-CSF, a qual pode colocar a vida em risco caso o tratamento seja retardado, e a mesma é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas de síndrome de extravasamento capilar devem ser cuidadosamente monitorizados e receber tratamento sintomático convencional, que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Esplenomegalia e rutura esplénica

Após a administração de filgrastim a dadores saudáveis e doentes foram notificados casos, geralmente assintomáticos, de esplenomegalia e casos de rutura esplénica. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. Como tal, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ultrassonografia). O diagnóstico de possível rutura esplénica deve ser considerado em dadores e/ou doentes que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor em pontada no ombro esquerdo. Foi constatado que as reduções da dose de filgrastim retardam ou param a progressão do aumento do volume do baço em doentes com neutropenia crónica grave e em 3% dos doentes foi necessária uma esplenectomia.

Crescimento celular maligno

O fator de estimulação de colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro*, podendo observar-se também efeitos similares em algumas células não mieloides *in vitro*.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crónica

A segurança e eficácia da administração do filgrastim a doentes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielógena crónica não foram estabelecidas. O filgrastim não é indicado para utilização nestas situações. Deve ser tomado um cuidado especial no sentido de distinguir os diagnósticos de transformação blástica de uma leucemia mieloide crónica dos de uma leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Tendo em conta os dados limitados sobre a segurança e eficácia do filgrastim em doentes com LMA secundária, a sua administração a estes doentes deve ser feita com precaução. A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com LMA *de novo*, com idades < 55 anos e indicadores citogenéticos favoráveis (t(8;21), t(15;17) e inv(16)) não foram estabelecidas.

Trombocitopenia

Foram notificados casos de trombocitopenia em doentes a receber filgrastim. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas cuidadosamente, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve ter-se em consideração a descontinuação temporária ou a redução 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 glóbulos brancos, iguais ou superiores a 100 x 10⁹/l em menos de 5% dos doentes com cancro que receberam filgrastim em doses superiores a 0,3 MUI/kg/dia (3 µg/kg/dia). Não foram notificados quaisquer efeitos indesejáveis diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. No entanto, devido aos potenciais riscos associados com a leucocitose grave, deve realizar-se uma contagem de glóbulos brancos em intervalos regulares durante a terapêutica com filgrastim. Se o número de leucócitos exceder 50 x 10⁹/l após o limiar esperado, a administração do filgrastim deve ser interrompida imediatamente. Contudo, durante o período de administração de filgrastim para mobilização de CPSP, deve descontinuar-se ou reduzir a dose de filgrastim se a contagem de leucócitos for > 70 x 10⁹/l.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade. A taxa de produção de anticorpos contra o filgrastim é geralmente baixa. A agregação de anticorpos ocorre conforme esperado com todos os produtos biológicos, no entanto, atualmente não foram associados a atividade neutralizante.

Aortite

Foi sinalizada 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 de inflamação (por exemplo, proteína C reativa e contagens de glóbulos brancos). Na maioria dos casos, a aortite foi diagnosticada por exame TC e geralmente resolvida após a retirada do G-CSF (ver também secção 4.8).

Advertência e precauções especiais associadas a comorbilidades

Precauções especiais no traço falciforme e na anemia falciforme

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

Osteoporose

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

Precauções especiais em doentes com cancro

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

Riscos associados a quimioterapia com doses elevadas

Devem ser tomados cuidados especiais em doentes tratados com doses elevadas de quimioterapia, porque não está demonstrada uma melhor resposta tumoral e porque a intensificação das doses de agentes quimioterapêuticos pode levar a um aumento da sua toxicidade, que inclui efeitos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos (queira consultar o Resumo das Características do Medicamento dos agentes quimioterapêuticos específicos utilizados).

Efeito da quimioterapia nos eritrócitos e trombócitos

O tratamento com filgrastim em monoterapia não evita a trombocitopenia nem a anemia devidas à quimioterapia mielossupressora. Devido à possibilidade de receber doses mais elevadas de quimioterapia (p. ex.: doses máximas do esquema preconizado), o doente pode apresentar um maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular do número de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se cuidado especial na administração de agentes quimioterapêuticos isolados ou em associação, que se sabe poderem originar trombocitopenia grave.

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

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos de filgrastim em doentes com redução substancial dos progenitores mielóides. Filgrastim atua primariamente nos precursores neutrofilicos para exercer o seu efeito no aumento das contagens de neutrófilos. Desse modo, em doentes com redução do número de precursores, a resposta pode estar diminuída (tais como os tratados com quimioterapia ou radioterapia intensivas, ou aqueles com medula óssea infiltrada por tumor).

Foram ocasionalmente notificadas vasculopatias, incluindo doença veno-oclusiva e distúrbios do volume de fluidos em doentes submetidos a quimioterapia em altas doses seguida de transplantação.

Tem havido relatos de doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) e fatalidades em doentes a receber G-CSF após transplantação alogénica da medula óssea (ver secção 4.8 e 5.1).

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com fatores de crescimento foi associado a exames ósseos anormais transitórios. Isto deve ser tido em consideração ao interpretar-se os resultados da imagiologia óssea.

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização de CPSP

Mobilização

Não existem comparações prospetivamente aleatorizadas de dois métodos de mobilização recomendados (filgrastim isoladamente ou em associação com quimioterapia mielossupressora) na mesma população de doentes. O grau de variação entre os doentes individuais e entre os ensaios laboratoriais de células CD34⁺ significa que é difícil fazer uma comparação direta entre estudos diferentes. Como tal, é difícil recomendar um método ótimo. A escolha do método de mobilização deve ser tida em consideração em relação aos objetivos globais do tratamento para o doente individual.

Exposição anterior a agentes citotóxicos

Os doentes submetidos a terapêutica mielossupressora anterior poderão não apresentar uma mobilização suficiente de CPSP para atingir o rendimento mínimo recomendada ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ cél./kg) ou uma aceleração da recuperação de plaquetas de igual grau.

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades particulares em relação ao conjunto de células progenitoras hematopoiéticas e poderão afetar a mobilização de células progenitoras. Os agentes como o melfalano, carmustina (BCNU) e carboplatina, quando administrados durante períodos de tempo prolongados antes das tentativas de mobilização de células progenitoras poderão reduzir o rendimento das mesmas. Contudo, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU juntamente com filgrastim demonstrou ser eficaz para a mobilização de células progenitoras. Quando se tem em vista uma transplantação de CPSP, é aconselhável planear o procedimento de mobilização de células estaminais cedo no decorrer do tratamento do doente. Deve prestar-se particular atenção ao número de células progenitoras mobilizadas nos referidos doentes antes da administração de quimioterapia em doses elevadas. Se os rendimentos não forem adequados, conforme medidos pelos critérios acima, devem considerar-se formas alternativas de tratamento que não requerem suporte com células progenitoras.

Avaliação dos rendimentos de células progenitoras

Ao avaliar-se o número de células progenitoras colhidas em doentes tratados com filgrastim, deve prestar-se particular atenção ao método de quantificação. Os resultados da análise citométrica de fluxo dos números de células CD34⁺ variam conforme a metodologia precisa utilizada, e as recomendações dos números com base em estudos de outros laboratórios têm de ser interpretadas com precaução.

A análise estatística da relação entre o número de células CD34⁺ re-perfundidas e a taxa de recuperação de plaquetas após quimioterapia em doses elevadas indica haver uma relação complexa mas contínua.

A recomendação de um rendimento mínimo $\geq 2,0 \times 10^6$ de CD34⁺ cél./kg baseia-se na experiência publicada que resulta numa reconstituição hematológica adequada. Os rendimentos excessivos parecem estar correlacionados com uma recuperação mais rápida e os rendimentos mais baixos com uma recuperação mais lenta.

Precauções especiais em dadores normais submetidos a mobilização de CPSP

A mobilização de CPSP não proporciona um benefício clínico direto a dadores normais e só deve ser considerada para fins de transplantação alogénia de células estaminais.

A mobilização de CPSP só deve ser considerada em dadores que vão ao encontro dos critérios de elegibilidade normais clínicos e laboratoriais para a doação de células estaminais com especial atenção aos valores hematológicos e doenças infecciosas.

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

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

Se for necessária mais do que uma leucaferése, deve prestar-se particular atenção aos dadores com plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ antes da leucaferése; em geral, a aferése não deve ser efetuada se as plaquetas $< 75 \times 10^9/l$.

A leucaferése não deve ser efetuada em dadores anticoagulados ou com deficiências conhecidas da hemostase.

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

Foram observadas anomalias citogenéticas transitórias em dadores normais após a utilização de G-CSF. Desconhece-se o significado destas alterações. Contudo, não é possível excluir-se um risco de promoção de um clone mielóide maligno. Recomenda-se que o centro de aferése efetue um registo sistemático, assim como o rastreio dos dadores de células estaminais durante pelo menos 10 anos para assegurar a monitorização da segurança a longo prazo.

Precauções especiais nos recipientes de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim

Os dados atuais indicam que as interações imunológicas entre o enxerto alogénico de CPSP e o recipiente poderão estar associadas a um risco aumentado de DEVH aguda e crónica em comparação com a transplantação da medula óssea.

Precauções especiais em doentes com NCG

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

Hemograma

Podem ocorrer outras alterações nas células do sangue incluindo anemia e aumentos transitórios das células progenitoras mielóides, o que requer uma monitorização cuidadosa do hemograma.

Transformação em leucemia ou em síndrome mielodisplásica

Deve tomar-se um cuidado especial no diagnóstico das NCGs para as distinguir de outros distúrbios hematopoiéticos, tais como anemia aplástica, mielodisplasia e leucemia mielóide. Antes do tratamento deve efetuar-se um hemograma completo com contagem diferencial e de plaquetas, assim como uma avaliação da morfologia da medula óssea e do cariótipo.

Houve uma baixa frequência (aproximadamente 3 %) de síndromes mielodisplásicas (SMD) ou de leucemia em doentes de ensaios clínicos com NCG tratados com filgrastim. Esta observação só foi feita em doentes com neutropenia congénita. As SMD e as leucemias são complicações naturais da doença e têm uma relação incerta com a terapêutica com filgrastim. Subsequentemente, verificou-se que um subconjunto de aproximadamente 12 % dos doentes com avaliações citogenéticas normais no início do estudo apresentaram anomalias incluindo monossomia 7, na avaliação de rotina de repetição. Atualmente não é claro se o tratamento a longo prazo de doentes com NCG irá predispor os doentes a anomalias citogenéticas, SMDs ou transformação leucémica. Recomenda-se que se efetuem exames morfológicos e citogenéticos da medula óssea nos doentes em intervalos regulares (em intervalos de aproximadamente 12 meses).

Outras precauções especiais

Devem excluir-se as causas de neutropenia transitória, tais como infeções virais.

Ocorreu hematúria com frequência e proteinúria num pequeno número de doentes. Devem ser realizadas análises regulares à urina, para monitorizar estes acontecimentos.

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

Precauções especiais em doentes com infeção por VIH

Hemograma

A CAN deve ser cuidadosamente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de filgrastim e com um considerável aumento da contagem de neutrófilos. Recomenda-se que a CAN seja determinada diariamente durante os primeiros 2-3 dias de administração do filgrastim. Daí em diante, recomenda-se que a CAN seja determinada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas de tratamento e, subsequentemente, uma vez por semana ou em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante a administração intermitente da dose com 30 MUI (300 µg)/dia de filgrastim podem observar-se grandes flutuações na CAN dos doentes ao longo do tempo. Para se poder determinar o verdadeiro limiar ou nadir da CAN dos doentes, recomenda-se que as amostras de sangue para determinação da CAN sejam colhidas imediatamente antes de qualquer administração planeada da dose de filgrastim.

Risco associado ao aumento das doses dos medicamentos mielossupressores

O tratamento com filgrastim em monoterapia não impede a trombocitopenia nem a anemia provocadas pelos medicamentos mielossupressores. Como resultado da potencial capacidade do doente receber doses mais elevadas ou um maior número destes medicamentos com a terapêutica com filgrastim, o doente poderá incorrer num risco maior de desenvolver trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular do hemograma (ver acima).

Infeções e doenças malignas causadoras de mielossupressão

A neutropenia poderá ser provocada por infeções oportunistas que infiltram a medula óssea, tais como o *Mycobacterium avium*, ou doenças malignas como o linfoma. Em doentes com infiltração conhecida da medula óssea por infeções ou doenças malignas, deve considerar-se uma terapêutica apropriada para o tratamento da doença subjacente, para além da administração do filgrastim para o tratamento da neutropenia. Os efeitos do filgrastim na neutropenia causada por infiltração medular devido a infeções ou doenças malignas ainda não foram estabelecidos.

Todos os doentes

Sorbitol

Ratiograstim contém sorbitol (E420). Deve ter-se em consideração o efeito aditivo de medicamentos administrados concomitantemente que contenham sorbitol (ou frutose) assim como a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento, a menos que seja absolutamente necessário. Os bebés e crianças pequenas (com menos de 2 anos de idade) poderão não ter sido ainda diagnosticados com IHF. Os medicamentos (que contêm sorbitol/frutose) administrados por via intravenosa poderão constituir perigo de morte e não devem ser administrados a esta população, a menos que haja uma necessidade clínica absoluta e não exista outra alternativa disponível.

Tem de se recolher um historial detalhado dos sintomas de IHF de cada doente antes de se administrar este medicamento.

Sódio

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

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos fatores de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSFs), o nome comercial do medicamento administrado deve ficar claramente registado na ficha do doente.

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

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

Dado que o lítio promove a libertação de neutrófilos, é provável que possa potenciar o efeito de filgrastim. Apesar desta 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 (ver secção 5.3). Observou-se um aumento da incidência de perda do embrião no coelho com múltiplas elevações da exposição clínica e na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Existem relatos na literatura nos quais foi demonstrada a passagem transplacentária de filgrastim em mulheres grávidas.

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 a amamentar. 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

O filgrastim não afetou o desempenho reprodutivo nem a fertilidade em ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

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. Poderão ocorrer tonturas após a administração do filgrastim (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas notificadas com mais frequência são pirexia, dor musculoesquelética (que inclui dor óssea, dorsalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, dor no pescoço), anemia, vômitos e náuseas. Nos ensaios clínicos em doentes com cancro, a dor musculoesquelética foi ligeira ou moderada em 10% dos doentes e grave em 3% dos doentes.

b. Resumo tabelado das reações adversas

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

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muito raras ($< 1/10.000$)
	Infecções e infestações		Sepsia 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 ^e	Leucocitose ^a	Rutura esplénica ^a Anemia falciforme com crises	
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 ^e Aumento da desidrogenase láctica sérica	Hiperuricemia Aumento do ácido úrico sérico	Diminuição da glicemia Pseudogota ^a (condrocalcinose; pirofosfato) Perturbações do volume de líquido	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^a	Tonturas Hipoestesia Parestesia			
Vasculopatias		Hipertensão Hipotensão	Doença veno-oclusiva ^d	Síndrome de extravasamento capilar ^a Aortite	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemoptise Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^{a, e}	Síndrome de dificuldade respiratória aguda ^a Insuficiência		

		Epistaxe	a respiratória ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Doença pulmonar intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a Hipoxia		
Doenças gastrointest inais	Diarreia ^{a,e} Vômitos ^{a,c} Náuseas ^a	Dor oral Obstipação ^c			
Afecções hepatobilia res		Hepatomeg alia Aumento da fosfatase alcalina sérica	Aumento da aspartato aminotransf erases Aumento da gama-glutam iltransferase		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneo s	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Erupção cutânea maculopapu lar	Vasculite cutânea ^a Síndrome de Sweets (dermatose neutrófila febril aguda)	
Afecções musculoesq uéticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesq uética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbaçã o da artrite reumatoide	
Doenças renais e urinárias		Disúria Hematúria	Proteinúria	Glomerulop atite Anomalia na urina	
Perturbaç ões gerais e alterações no local de administra ção	Fadiga ^a Inflamação das mucosas ^a Pirexia	Dor torácica ^a Dor ^a Astenia ^a Mal-estar geral ^c Edema periférico ^c	Reação no local de injeção		
Complicaç ões de intervençõe s relacionada s com lesões e intoxicaçõe		Reação à transfusão ^c			

s					
----------	--	--	--	--	--

^a Ver secção c (Descrição de reações adversas seleccionadas)

^b Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes após transplante alogénico da medula óssea (ver secção c)

^c Inclui dor óssea, dorsalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, dor no pescoço

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

^e Acontecimentos adversos com incidência superior nos doentes tratados com filgrastim comparativamente com o placebo e associados às sequelas de doenças malignas subjacentes ou da quimioterapia citotóxica

c. Descrição de reações adversas seleccionadas

Hipersensibilidade

Foram notificadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização reações do tipo hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão, que ocorrem no tratamento inicial ou em tratamentos subsequentes. Em geral, estes casos foram mais frequentes após administração IV. Em alguns casos, os sintomas foram recorrentes com novas administrações, sugerindo uma relação causal. O filgrastim deverá ser permanentemente suspenso em doentes que tenham uma reação alérgica grave.

Acontecimentos adversos pulmonares

Em estudos clínicos e no contexto pós-comercialização, foram notificadas reações adversas pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar, alguns destes casos tiveram como consequência insuficiência respiratória ou a síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), que pode ser fatal (ver secção 4.4).

Esplenomegalia e rutura esplénica

Foram notificados casos de esplenomegalia e 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 de G-CSF. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sepsia, a receber múltiplos tratamentos de quimioterapia ou durante a aférese (ver secção 4.4).

Vasculite cutânea

Foi notificada vasculite cutânea em doentes tratados com filgrastim. Não é conhecido o mecanismo da vasculite nos doentes a receber filgrastim. Com a utilização prolongada, foi observada vasculite cutânea em 2% dos doentes com NCG.

Leucocitose

Foi observada leucocitose (leucócitos > 50 x 10⁹/l) em 41% dos dadores normais e trombocitopenia transitória (plaquetas < 100 x 10⁹/l) após a administração do filgrastim e leucaferese em 35% dos dadores (ver secção 4.4).

Síndrome de Sweet

Foram notificados casos de Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica aguda febril) em doentes tratados com filgrastim.

Pseudogota (condrocalcínose; pirofosfato)

Foram notificados casos de pseudogota (condrocalcínose; pirofosfato) em doentes com cancro tratados com filgrastim.

DEvH

Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes a receber G-CSF após transplante alogénico da medula óssea (ver secções 4.8 e 5.1).

d. População pediátrica

Dados de estudos clínicos em doentes pediátricos indicam que a segurança e a eficácia do filgrastim são semelhantes nos adultos e nas crianças a receber quimioterapia citotóxica, sugerindo que não existe diferença relacionada com a idade, na farmacocinética do filgrastim. O único efeito adverso notificado foi dor musculoesquelética, o que não difere do observado na população adulta.

Os dados existentes são insuficientes para avaliar em profundidade a utilização de filgrastim em doentes pediátricos.

e. Outras populações especiais

Utilização em idosos

De um modo geral, não foram observadas diferenças entre indivíduos acima dos 65 anos de idade e jovens adultos (> 18 anos de idade) a receber quimioterapia citotóxica, e a prática clínica não identificou diferenças nas respostas entre doentes idosos e adultos mais jovens.

Os dados disponíveis não são suficientes para avaliar o uso do filgrastim, em indivíduos idosos, para outras indicações aprovadas.

Doentes pediátricos com NCG

Foram registados casos de diminuição da densidade óssea e osteoporose em doentes pediátricos com NCG a receber tratamento crónico 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 de filgrastim não foram estabelecidos.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, fatores de estimulação de colónias, código ATC: L03AA02

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

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

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

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

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

Um estudo retrospectivo europeu que avaliou a utilização de G-CSF após transplante alogénico de medula óssea em doentes com leucemias agudas sugeriu um aumento do risco de DEvH, mortalidade relacionada com o tratamento (MRT) e mortalidade quando o G-CSF foi administrado. Num estudo retrospectivo internacional separado, em doentes com leucemias mielogénicas agudas e crónicas, não foi observado um efeito no risco de DEvH, MRT e mortalidade. Uma meta-análise de estudos sobre transplantes alogénicos, incluindo os resultados de nove ensaios aleatorizados prospetivos, 8 estudos retrospectivos e 1 estudo caso-controlo, 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					
<i>Publicação</i>	<i>Período do estudo</i>	<i>N</i>	<i>DEvH de grau agudo II - IV</i>	<i>DEvH crónica</i>	<i>MRT</i>
Meta-análise (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudo retrospectivo europeu (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudo retrospectivo internacional (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a A análise inclui estudos que envolveram transplante de medula óssea durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF (fator estimulante de colónias de granulócitos-macrófagos)					
^b A análise inclui doentes que receberam transplante de medula óssea durante este período					

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

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

A utilização de filgrastim em doentes com infeção por VIH mantém as contagens dos neutrófilos dentro de valores normais, permitindo a administração programada de medicamentos anti-retrovirais e/ou de outros medicamentos mielossuppressores. Não existe evidência de que os doentes com infeção por 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* propriedades estimuladoras sobre as células endoteliais humanas.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O filgrastim foi estudado em estudos de toxicidade de dose repetida até 1 ano de duração que revelaram alterações atribuíveis às ações farmacológicas esperadas, incluindo aumento de leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiese extramedular e aumento do baço. Todas estas alterações reverteram após a interrupção 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 de organogénese foi maternamente tóxica e aumentou os abortos espontâneos, e observou-se perda após a implantação, e uma diminuição da média de nados vivos por ninhada e do peso fetal.

Com base em dados comunicados vom outro produto de filgrastim semelhante ao medicamento de referência, foram observados resultados comparáveis e um aumento de malformações fetais com 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. O nível de efeito adverso não observado (NOEL) para a toxicidade embriofetal neste estudo foi de 10 µg/kg/dia, o que corresponde a uma exposição sistémica de aproximadamente 3-5 vezes a exposição observada em doentes tratados com a dose clínica.

Nenhuma toxicidade materna ou fetal foi observada em ratos fêmeas grávidas com doses até 575 µg/kg/dia. Os descendentes de ratos aos quais se administrou filgrastim durante os períodos perinatal e de lactação, demonstraram um atraso na diferenciação externa e um crescimento retardado (≥ 20 µg/kg/dia), assim como uma taxa de sobrevivência ligeiramente reduzida (100 µg/kg/dia).

Não foram observados efeitos na fertilidade de ratos machos ou fêmeas com filgrastim.

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

Ratiograstim não deve ser diluído em solução de cloreto de sódio.

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

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

6.3 Prazo de validade

30 meses.

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

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia de vidro tipo I com uma agulha de aço inoxidável permanentemente colocada com ou sem dispositivo de segurança para prevenir uma picada acidental de agulha e a reutilização.

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

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

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

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

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

A exposição accidental a temperaturas de congelação não afeta negativamente a estabilidade de Ratiograstim.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

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

EU/1/08/444/001
EU/1/08/444/002
EU/1/08/444/003
EU/1/08/444/004
EU/1/08/444/009
EU/1/08/444/010
EU/1/08/444/005
EU/1/08/444/006
EU/1/08/444/007
EU/1/08/444/008
EU/1/08/444/011
EU/1/08/444/012

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

Data da primeira autorização: 15 Setembro 2008.

Data da última renovação: 19 Julho 2013.

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 DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL 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 DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Lituânia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Alemanha

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos 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. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância detalhadas de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da 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).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem Exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável/perfusão

Filgrastim

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável/perfusão

1 seringa pré-cheia contendo 0,5 ml

1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança contendo 0,5 ml

5 seringas pré-cheias contendo 0,5 ml

5 seringas pré-cheias com dispositivo de segurança contendo 0,5 ml

10 seringas pré-cheias contendo 0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA 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

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

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

EU/1/08/444/001 1 seringa pré-cheia
EU/1/08/444/002 5 seringas pré-cheias
EU/1/08/444/004 10 seringas pré-cheias
EU/1/08/444/009 1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança
EU/1/08/444/010 5 seringas pré-cheias com dispositivo de segurança

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Ratiograstim 30 MUI/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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem Exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável/perfusão

Filgrastim

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável/perfusão

1 seringa pré-cheia contendo 0,8 ml

1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança contendo 0,8 ml

5 seringas pré-cheias contendo 0,8 ml

5 seringas pré-cheias com dispositivo de segurança contendo 0,8 ml

10 seringas pré-cheias contendo 0,8 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA 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

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

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

EU/1/08/444/005 1 seringa pré-cheia
EU/1/08/444/006 5 seringas pré-cheias
EU/1/08/444/008 10 seringas pré-cheias
EU/1/08/444/011 1 seringa pré-cheia com dispositivo de segurança
EU/1/08/444/012 5 seringas pré-cheias com dispositivo de segurança

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Ratiograstim 48 MUI/0,8 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo Invólucro Exterior em Embalagens Múltiplas com Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável/perfusão

Filgrastim

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável/perfusão

Embalagem múltipla: 10 (2 embalagens de 5) seringas pré-cheias contendo 0,5 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA 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

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

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

EU/1/08/444/003 2 x 5 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo Invólucro Exterior em Embalagens Múltiplas com Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável/perfusão

Filgrastim

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável/perfusão

Embalagem múltipla: 10 (2 embalagens de 5) seringas pré-cheias contendo 0,8 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA 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

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

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

EU/1/08/444/007 2 x 5 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO

Embalagens Múltiplas – Sem Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável/perfusão

Filgrastim

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável/perfusão

5 seringas pré-cheias contendo 0,5 ml. Componente de uma embalagem múltipla, não podem ser vendidas separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA 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

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

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

EU/1/08/444/003 2 x 5 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO

Embalagens Múltiplas – Sem Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solução para injetável/perfusão

Filgrastim

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável/perfusão

5 seringas pré-cheias contendo 0,8 ml. Componente de uma embalagem múltipla, não podem ser vendidas separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea e via intravenosa.

Somente para utilização única.

Utilizar como se indica:

Caixa para a dose prescrita

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA 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

Após diluição utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

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

EU/1/08/444/007 2 x 5 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

Seringa pré-cheia

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

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável/perfusão

Filgrastim

SC

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Seringa pré-cheia

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

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável/perfusão

Filgrastim

SC

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,8 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável/perfusão Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável/perfusão

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, 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ratiograstim e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ratiograstim
3. Como utilizar Ratiograstim
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ratiograstim
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para auto-injeção
8. A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde

1. O que é Ratiograstim e para que é utilizado

O que é Ratiograstim

Ratiograstim é um fator de crescimento de glóbulos brancos (fator de estimulação das colónias de granulócitos) e pertence a um grupo de medicamentos chamado citocinas. Os fatores de crescimento são proteínas produzidas naturalmente no organismo, mas também podem ser produzidas através de biotecnologia para serem utilizadas como medicamento.

Para que é utilizado Ratiograstim

Pode ocorrer uma redução do número de glóbulos brancos (neutropenia) por diversos motivos e esta redução torna o seu organismo menos apto para combater as infeções. Ratiograstim estimula a medula óssea a produzir rapidamente glóbulos brancos novos.

Ratiograstim pode ser utilizado

- para aumentar o número de glóbulos brancos após o tratamento com quimioterapia para ajudar a prevenir infeções.
- para aumentar o número de glóbulos brancos após um transplante de medula óssea para ajudar a prevenir infeções.
- antes da quimioterapia de dose elevada para fazer com que a medula óssea produza mais células estaminais que podem ser colhidas e normalmente 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.
- para aumentar o número de glóbulos brancos se sofre de neutropenia crónica grave, para ajudar a prevenir infeções.
- em doentes com infeção pelo VIH avançada ajudando a reduzir o risco de infeções.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ratiograstim

Não utilize Ratiograstim

- 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 Ratiograstim.

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

- anemia das células falciformes, pois este medicamento pode causar crise de células falciformes.
- osteoporose (doença dos ossos).

Informe o seu médico imediatamente durante o tratamento com Ratiograstim, **se:**

- tiver 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, pois estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (hipersensibilidade).
- tiver inchaço na cara ou tornozelos, sangue na urina ou urina de cor acastanhada ou se notar que está a urinar menos do que é habitual (glomerulonefrite).
- tiver uma dor de barriga (abdominal) na zona superior esquerda, dor abaixo da caixa torácica ou na extremidade do seu ombro esquerdo [estes podem ser sintomas de um aumento do baço (esplenomegalia) ou uma possível rutura do baço].
- observar hemorragias ou nódoas negras fora do normal [estes podem ser sintomas de uma diminuição do número de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia) com uma redução da capacidade do seu sangue para coagular].
- Raramente, foi relatada inflamação da aorta (o 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 do filgrastim.

O seu médico poderá querer monitorizá-lo cuidadosamente, ver secção 4 do folheto informativo. Se for um doente com neutropenia crónica grave, pode estar em risco de desenvolver cancro do sangue [leucemia, síndrome mielodisplásticas (SMD)]. Deve falar com o seu médico sobre os riscos de desenvolver cancro do sangue e qual o exame que deve ser efetuado. Se desenvolveu ou se é provável que desenvolva cancro do sangue, não deve utilizar Ratiograstim, exceto se instruído pelo seu médico.

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

Tome especial cuidado com outros medicamentos que estimulam os glóbulos brancos

Ratiograstim pertence a um grupo de medicamentos que estimulam a produção de glóbulos brancos. O seu profissional de saúde deve registar sempre o nome exato que está a utilizar.

Outros medicamentos e Ratiograstim

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

Gravidez e amamentação

Ratiograstim não foi testado em mulheres grávidas ou a amamentar.

Ratiograstim não é recomendado durante a gravidez.

É importante informar o seu médico se:

- está grávida ou a amamentar
- pensa estar grávida ou
- planeia engravidar

Se ficar grávida durante o tratamento com Ratiograstim, queira informar o seu médico. A menos que o seu médico diga o contrário, tem de interromper o aleitamento se utilizar Ratiograstim.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Ratiograstim sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas poderão ser reduzidos. Este medicamento poderá causar tonturas. É aconselhável aguardar e ver como se sente depois de utilizar este medicamento e antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Ratiograstim contém sorbitol

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada ml.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver (ou o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não pode (ou o seu filho não pode) receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem processar a frutose, o que pode causar efeitos secundários graves. Tem de informar o seu médico antes de receber este medicamento, se tiver (ou o seu filho tiver) IHF ou se o seu filho já não conseguir ingerir alimentos ou bebidas doces porque fica mal disposto, vomita ou tem efeitos desagradáveis como sensação de enfartamento, câibras no estômago ou diarreia.

Ratiograstim contém sódio

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

3. Como utilizar Ratiograstim

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

Como é administrado Ratiograstim e quanto devo utilizar?

Ratiograstim é geralmente administrado como uma injeção diária no tecido imediatamente por baixo da pele (conhecida por injeção subcutânea). Também pode ser administrado como uma injeção lenta diária numa veia (conhecida por perfusão intravenosa). A dose habitual varia, dependendo da sua doença e peso. O seu médico dir-lhe-á a quantidade de Ratiograstim que deve utilizar.

Doentes submetidos a transplante de medula óssea após quimioterapia:

Normalmente, irá receber a sua primeira dose de Ratiograstim, pelo menos, 24 horas após a sua quimioterapia e, pelo menos, 24 horas após receber o transplante de medula óssea.

Tanto o doente como as pessoas que cuidam dele, podem aprender a aplicar as injeções subcutâneas para que possa continuar a fazer o tratamento em casa. Contudo, não deve tentar fazê-lo sem que antes tenha sido devidamente ensinado pelo seu profissional de saúde.

Durante quanto tempo vou utilizar Ratiograstim?

Vai ter de utilizar Ratiograstim 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 dir-lhe-á durante quanto tempo vai precisar de utilizar Ratiograstim.

Utilização em crianças

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

Se utilizar mais Ratiograstim do que deveria

Não aumente a dose que o seu médico lhe receitou. Se utilizar mais Ratiograstim do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Ratiograstim

Se falhou a administração de uma injeção ou tiver administrado pouco medicamento, contacte o seu médico assim que possível. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma injeção que se esqueceu de tomar.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Efeitos secundários importantes

É importante que contacte o seu médico imediatamente

- se tiver uma reação alérgica, incluindo fraqueza muscular, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), erupção na pele, erupção na pele com comichão (urticária), inchaço dos lábios da face, boca, língua ou garganta (angioedema) e falta de ar (dispneia).
- se tiver tosse, febre e dificuldade em respirar (dispneia), pois pode ser sinal de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA).
- se tiver lesões nos rins (glomerulonefrite). Foram observadas lesões renais em doentes a receber filgrastim. Fale com o seu médico se tiver inchaço na face ou nos tornozelos, sangue na urina ou urina de cor acastanhada ou se notar que está a urinar menos do que é habitual.
- se tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos secundários: edema ou inchaço, que pode estar associado a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal e sensação de enfartamento, e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se de uma forma rápida. Estes podem ser sintomas de uma doença chamada de "Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico", que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.
- se tiver uma combinação de quaisquer dos seguintes sintomas: febre ou arrepios ou sensação de muito frio, pulsação acelerada, confusão ou desorientação, falta de ar, dor extrema ou desconforto e pele suada e pegajosa. Podem ser sintomas de uma doença chamada "sepsia" (também chamada "envenenamento do sangue"), uma infeção grave com uma resposta inflamatória generalizada que pode pôr em risco a vida e que necessita de assistência médica urgente.
- se tiver dor de barriga (abdómen) na zona superior esquerda, dor por baixo das costelas do lado esquerdo ou na extremidade do ombro esquerdo, pois pode ter um problema com o seu baço [aumento do volume do baço (esplenomegalia) ou rutura do baço].
- se estiver a ser tratado devido a neutropenia crónica grave e se tiver sangue na sua urina (hematúria). O seu médico pode pedir regularmente análises à sua urina se tiver este efeito secundário ou se aparecerem proteínas na sua urina (proteinúria).

Um efeito secundário frequente do Ratiograstim é a dor nos músculos ou ossos (dor musculoesquelética), que pode ser aliviada através da toma de medicamentos para o alívio da dor (analgésicos). Em doentes que estejam a fazer transplantes de células estaminais ou de medula óssea, pode ocorrer doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) – é uma reação das células dadoras contra o doente ao receber o transplante; os sinais e sintomas incluem erupção na pele nas palmas da mão ou

plantas do pé e úlceras e aftas na sua boca, intestinos, fígado, pele ou nos seus olhos, pulmões, vagina e articulações.

Pode ser observado um aumento de glóbulos brancos (leucocitose) e diminuição das plaquetas em dados saudáveis de células estaminais; isto reduz a capacidade do seu sangue para coagular (trombocitopenia). Estes valores serão monitorizados pelo seu médico.

Poderá sentir os seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição das plaquetas, o que reduz a capacidade de coagulação do sangue (trombocitopenia)
- diminuição da contagem de glóbulos vermelhos (anemia)
- dor de cabeça
- diarreia
- vômitos
- náuseas
- perda ou redução invulgar da espessura do cabelo (alopecia)
- cansaço (fadiga)
- dor e inchaço do revestimento do trato digestivo, que vai da boca até ao ânus (inflamação das mucosas)
- febre (pirexia)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- inflamação dos pulmões (bronquite)
- infeção do trato respiratório superior
- infeção do trato urinário
- diminuição do apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- tonturas
- diminuição da sensibilidade, especialmente na pele (hipoestesia)
- formigueiros ou dormência das mãos ou pés (parestesia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial alta (hipertensão)
- tosse
- tosse com sangue (hemoptise)
- dor na boca e garganta (dor orofaríngea)
- sangramento do nariz (epistaxe)
- prisão de ventre
- dor oral
- aumento do volume do fígado (hepatomegalia)
- erupção na pele
- vermelhidão da pele (eritema)
- espasmos musculares
- dor ao urinar (disúria)
- dor no peito
- dor
- fraqueza generalizada (astenia)
- sensação de mal-estar generalizado
- inchaço das mãos e pés (edema periférico)
- aumento de determinadas enzimas do sangue
- alterações na bioquímica do sangue
- reação à transfusão

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- aumento do número de glóbulos brancos (leucocitose)
- reação alérgica (hipersensibilidade)
- rejeição da medula óssea transplantada (doença de enxerto *versus* hospedeiro)
- níveis elevados de ácido úrico no sangue, o que pode causar gota (hiperuricemia) (aumento do ácido úrico no sangue)
- lesão no fígado causada pelo bloqueio de pequenas veias dentro do fígado (doença veno-oclusiva)
- os pulmões não funcionam como deveriam causando falta de ar (insuficiência respiratória)
- inchaço e/ou líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial)
- raios-x aos pulmões anormal (infiltração pulmonar)
- hemorragia dos pulmões (hemorragia pulmonar)
- falta de absorção de oxigênio no pulmão (hipoxia)
- erupção na pele com papos (erupção cutânea maculopapular)
- doença que faz com que os ossos fiquem menos densos, tornando-os mais fracos, mais quebradiços e com maior probabilidade de fraturar (osteoporose)
- reação no local de injeção

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- dor forte nos ossos, peito, intestinos ou articulações (anemia falciforme com crises)
- reação alérgica súbita que coloca a vida em risco (reação anafilática)
- dor e inchaço das articulações, semelhante à gota (pseudogota)
- uma alteração da forma como o seu organismo regula os líquidos do corpo e que pode resultar em inchaço (perturbações do volume de líquido)
- inflamação dos vasos sanguíneos da pele (vasculite cutânea)
- lesões dolorosas, arroxeadas, com relevo nos membros e por vezes na face e no pescoço acompanhadas de febre (síndrome de Sweet)
- agravamento da artrite reumatoide
- alteração invulgar 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, farmacêutico 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 Ratiograstim

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

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

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

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo ou que contém quaisquer partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos 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 Ratiograstim

- A substância ativa é o filgrastim. Cada ml de solução injetável/perfusão contém 60 milhões de unidades internacionais [MUI] (600 micrograma) de filgrastim.
Ratiograstim 30 MUI/ 0,5ml Cada seringa pré-cheia contém 30 milhões de unidades internacionais [MUI] (300 micrograma) de filgrastim em 0,5 ml de solução.
Ratiograstim 48 MUI/ 0,5ml: Cada seringa pré-cheia contém 48 milhões de unidades internacionais [MUI] (480 micrograma) de filgrastim em 0,8 ml de solução.
- Os outros componentes são: Hidróxido de sódio, ácido acético glacial, sorbitol, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ratiograstim e conteúdo da embalagem

Ratiograstim é uma solução injetável/perfusão numa seringa pré-cheia com ou sem dispositivo de segurança. Ratiograstim é uma solução límpida e incolor. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml ou 0,8 ml de solução.

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

Fabricante

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Alemanha

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 0203

България

Активис ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Ísland

Teva Finland Oy
Finland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

L-Irlanda

Tel: +353 19630330

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Este folheto foi revisto pela última vez em.

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

7. Instruções para auto-injeção

Esta secção contém informação sobre como administrar a si próprio uma injeção de Ratiograstim. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro. Se tiver dúvidas sobre como se auto-injetar ou quaisquer outras questões informe-se com o seu médico ou enfermeiro.

É importante que deite fora as seringas usadas num contentor à prova de furos.

Como injeto Ratiograstim a mim próprio?

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

Equipamento de que necessita

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

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

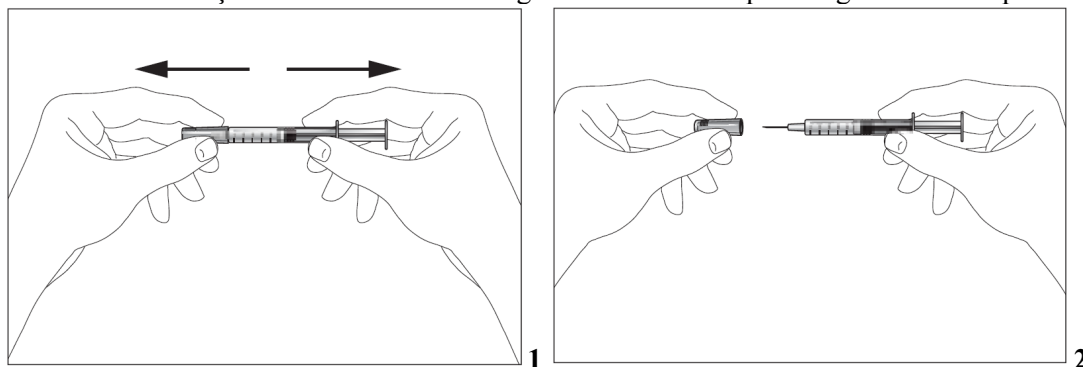
O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Ratiograstim?

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

Como preparo a minha injeção de Ratiograstim?

Antes de se injetar Ratiograstim deve fazer o seguinte:

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



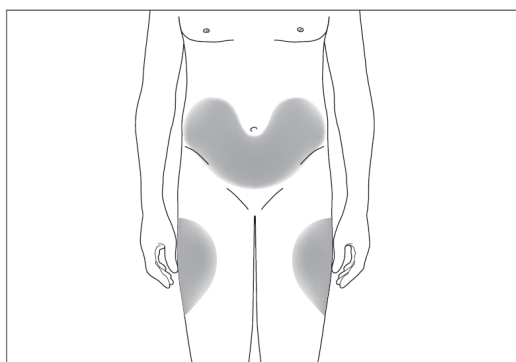
2. Pode detetar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Se houver bolhas de ar, bata suavemente na seringa com os dedos até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. Com a seringa apontada para cima, faça sair o ar da seringa empurrando o êmbolo para cima.

3. A seringa possui uma escala no reservatório da seringa. Empurre o êmbolo para cima até ao número (ml) na seringa que corresponde à dose de Ratiograstim que o médico lhe prescreveu.
4. Verifique novamente para se assegurar que a dose correta de Ratiograstim se encontra na seringa.
5. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

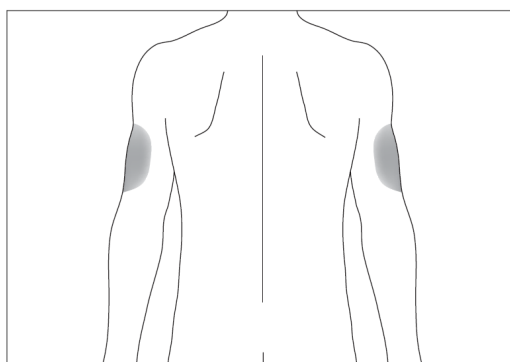
Onde devo administrar a minha injeção?

Os locais mais adequados para se injetar são:

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



3



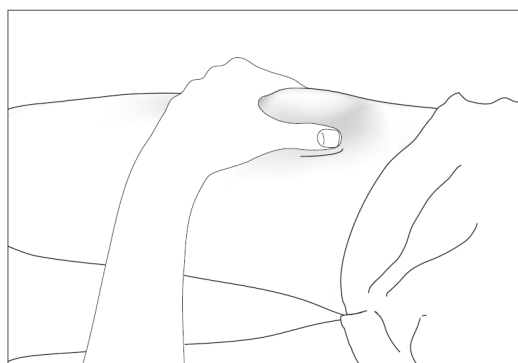
4

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

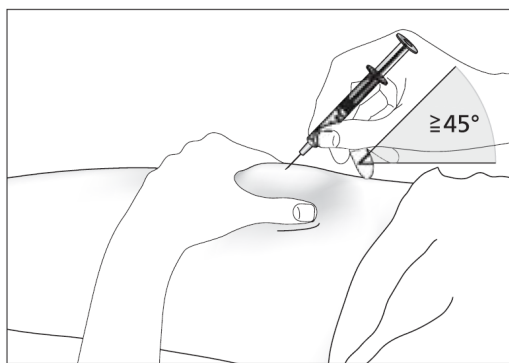
É aconselhável alterar o local de injeção todos os dias para evitar o risco de inflamação em qualquer um dos locais.

Como administro a minha injeção?

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



5



6

Lembre-se

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

Eliminar seringas utilizadas

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

8. A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde

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

A exposição accidental a temperaturas de congelação não afeta adversamente a estabilidade de Ratiograstim.

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

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

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável/perfusão Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável/perfusão

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, 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ratiograstim e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ratiograstim
3. Como utilizar Ratiograstim
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ratiograstim
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para auto-injeção
8. A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde

1. O que é Ratiograstim e para que é utilizado

O que é Ratiograstim

Ratiograstim é um fator de crescimento de glóbulos brancos (fator de estimulação das colónias de granulócitos) e pertence a um grupo de medicamentos chamado citocinas. Os fatores de crescimento são proteínas produzidas naturalmente no organismo, mas também podem ser produzidas através de biotecnologia para serem utilizadas como medicamento.

Para que é utilizado Ratiograstim

Pode ocorrer uma redução do número de glóbulos brancos (neutropenia) por diversos motivos e esta redução torna o seu organismo menos apto para combater as infeções. Ratiograstim estimula a medula óssea a produzir rapidamente glóbulos brancos novos.

Ratiograstim pode ser utilizado

- para aumentar o número de glóbulos brancos após o tratamento com quimioterapia para ajudar a prevenir infeções.
- para aumentar o número de glóbulos brancos após um transplante de medula óssea para ajudar a prevenir infeções.
- antes da quimioterapia de dose elevada para fazer com que a medula óssea produza mais células estaminais que podem ser colhidas e normalmente 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.
- para aumentar o número de glóbulos brancos se sofre de neutropenia crónica grave, para ajudar a prevenir infeções.
- em doentes com infeção pelo VIH avançada ajudando a reduzir o risco de infeções.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ratiograstim

Não utilize Ratiograstim

- 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 Ratiograstim.

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

- anemia das células falciformes, pois este medicamento pode causar crise de células falciformes.
- osteoporose (doença dos ossos).

Informe o seu médico imediatamente durante o tratamento com Ratiograstim, **se:**

- tiver 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, pois estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (hipersensibilidade).
- tiver inchaço na cara ou tornozelos, sangue na urina ou urina de cor acastanhada ou se notar que está a urinar menos do que é habitual (glomerulonefrite).
- tiver uma dor de barriga (abdominal) na zona superior esquerda, dor abaixo da caixa torácica ou na extremidade do seu ombro esquerdo [estes podem ser sintomas de um aumento do baço (esplenomegalia) ou uma possível rutura do baço].
- observar hemorragias ou nódoas negras fora do normal [estes podem ser sintomas de uma diminuição do número de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia) com uma redução da capacidade do seu sangue para coagular].
- Raramente, foi relatada inflamação da aorta (o 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 do filgrastim.

O seu médico poderá querer monitorizá-lo cuidadosamente, ver secção 4 do folheto informativo. Se for um doente com neutropenia crónica grave, pode estar em risco de desenvolver cancro do sangue [leucemia, síndrome mielodisplásticas (SMD)]. Deve falar com o seu médico sobre os riscos de desenvolver cancro do sangue e qual o exame que deve ser efetuado. Se desenvolveu ou se é provável que desenvolva cancro do sangue, não deve utilizar Ratiograstim, exceto se instruído pelo seu médico.

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

Tome especial cuidado com outros medicamentos que estimulam os glóbulos brancos

Ratiograstim pertence a um grupo de medicamentos que estimulam a produção de glóbulos brancos. O seu profissional de saúde deve registar sempre o nome exato que está a utilizar.

Outros medicamentos e Ratiograstim

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

Gravidez e amamentação

Ratiograstim não foi testado em mulheres grávidas ou a amamentar.

Ratiograstim não é recomendado durante a gravidez.

É importante informar o seu médico se:

- está grávida ou a amamentar
- pensa estar grávida ou
- planeia engravidar

Se ficar grávida durante o tratamento com Ratiograstim, queira informar o seu médico. A menos que o seu médico diga o contrário, tem de interromper o aleitamento se utilizar Ratiograstim.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Ratiograstim sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas poderão ser reduzidos. Este medicamento poderá causar tonturas. É aconselhável aguardar e ver como se sente depois de utilizar este medicamento e antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Ratiograstim contém sorbitol

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada ml.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver (ou o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não pode (ou o seu filho não pode) receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem processar a frutose, o que pode causar efeitos secundários graves. Tem de informar o seu médico antes de receber este medicamento, se tiver (ou o seu filho tiver) IHF ou se o seu filho já não conseguir ingerir alimentos ou bebidas doces porque fica mal disposto, vomita ou tem efeitos desagradáveis como sensação de enfartamento, câibras no estômago ou diarreia.

Ratiograstim contém sódio

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

3. Como utilizar Ratiograstim

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

Como é administrado Ratiograstim e quanto devo utilizar?

Ratiograstim é geralmente administrado como uma injeção diária no tecido imediatamente por baixo da pele (conhecida por injeção subcutânea). Também pode ser administrado como uma injeção lenta diária numa veia (conhecida por perfusão intravenosa). A dose habitual varia, dependendo da sua doença e peso. O seu médico dir-lhe-á a quantidade de Ratiograstim que deve utilizar.

Doentes submetidos a transplante de medula óssea após quimioterapia:

Normalmente, irá receber a sua primeira dose de Ratiograstim, pelo menos, 24 horas após a sua quimioterapia e, pelo menos, 24 horas após receber o transplante de medula óssea.

Tanto o doente como as pessoas que cuidam dele, podem aprender a aplicar as injeções subcutâneas para que possa continuar a fazer o tratamento em casa. Contudo, não deve tentar fazê-lo sem que antes tenha sido devidamente ensinado pelo seu profissional de saúde.

Durante quanto tempo vou utilizar Ratiograstim?

Vai ter de utilizar Ratiograstim 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 dir-lhe-á durante quanto tempo vai precisar de utilizar Ratiograstim.

Utilização em crianças

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

Se utilizar mais Ratiograstim do que deveria

Não aumente a dose que o seu médico lhe receitou. Se utilizar mais Ratiograstim do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Ratiograstim

Se falhou a administração de uma injeção ou tiver administrado pouco medicamento, contacte o seu médico assim que possível. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma injeção que se esqueceu de tomar.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Efeitos secundários importantes

É importante que contacte o seu médico imediatamente

- se tiver uma reação alérgica, incluindo fraqueza muscular, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), erupção na pele, erupção na pele com comichão (urticária), inchaço dos lábios da face, boca, língua ou garganta (angioedema) e falta de ar (dispneia).
- se tiver tosse, febre e dificuldade em respirar (dispneia), pois pode ser sinal de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA).
- se tiver lesões nos rins (glomerulonefrite). Foram observadas lesões renais em doentes a receber filgrastim. Fale com o seu médico se tiver inchaço na face ou nos tornozelos, sangue na urina ou urina de cor acastanhada ou se notar que está a urinar menos do que é habitual.
- se tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos secundários: edema ou inchaço, que pode estar associado a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal e sensação de enfartamento, e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se de uma forma rápida. Estes podem ser sintomas de uma doença chamada de "Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico", que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.
- se tiver uma combinação de quaisquer dos seguintes sintomas: febre ou arrepios ou sensação de muito frio, pulsação acelerada, confusão ou desorientação, falta de ar, dor extrema ou desconforto e pele suada e pegajosa. Podem ser sintomas de uma doença chamada "sepsia" (também chamada "envenenamento do sangue"), uma infeção grave com uma resposta inflamatória generalizada que pode pôr em risco a vida e que necessita de assistência médica urgente.
- se tiver dor de barriga (abdómen) na zona superior esquerda, dor por baixo das costelas do lado esquerdo ou na extremidade do ombro esquerdo, pois pode ter um problema com o seu baço [aumento do volume do baço (esplenomegalia) ou rutura do baço].
- se estiver a ser tratado devido a neutropenia crónica grave e se tiver sangue na sua urina (hematúria). O seu médico pode pedir regularmente análises à sua urina se tiver este efeito secundário ou se aparecerem proteínas na sua urina (proteinúria).

Um efeito secundário frequente do Ratiograstim é a dor nos músculos ou ossos (dor musculoesquelética), que pode ser aliviada através da toma de medicamentos para o alívio da dor (analgésicos). Em doentes que estejam a fazer transplantes de células estaminais ou de medula óssea, pode ocorrer doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) – é uma reação das células dadoras contra o doente ao receber o transplante; os sinais e sintomas incluem erupção na pele nas palmas da mão ou

plantas do pé e úlceras e aftas na sua boca, intestinos, fígado, pele ou nos seus olhos, pulmões, vagina e articulações.

Pode ser observado um aumento de glóbulos brancos (leucocitose) e diminuição das plaquetas em dados saudáveis de células estaminais; isto reduz a capacidade do seu sangue para coagular (trombocitopenia). Estes valores serão monitorizados pelo seu médico.

Poderá sentir os seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição das plaquetas, o que reduz a capacidade de coagulação do sangue (trombocitopenia)
- diminuição da contagem de glóbulos vermelhos (anemia)
- dor de cabeça
- diarreia
- vômitos
- náuseas
- perda ou redução invulgar da espessura do cabelo (alopecia)
- cansaço (fadiga)
- dor e inchaço do revestimento do trato digestivo, que vai da boca até ao ânus (inflamação das mucosas)
- febre (pirexia)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- inflamação dos pulmões (bronquite)
- infeção do trato respiratório superior
- infeção do trato urinário
- diminuição do apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- tonturas
- diminuição da sensibilidade, especialmente na pele (hipoestesia)
- formigueiros ou dormência das mãos ou pés (parestesia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial alta (hipertensão)
- tosse
- tosse com sangue (hemoptise)
- dor na boca e garganta (dor orofaríngea)
- sangramento do nariz (epistaxe)
- prisão de ventre
- dor oral
- aumento do volume do fígado (hepatomegalia)
- erupção na pele
- vermelhidão da pele (eritema)
- espasmos musculares
- dor ao urinar (disúria)
- dor no peito
- dor
- fraqueza generalizada (astenia)
- sensação de mal-estar generalizado
- inchaço das mãos e pés (edema periférico)
- aumento de determinadas enzimas do sangue
- alterações na bioquímica do sangue
- reação à transfusão

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- aumento do número de glóbulos brancos (leucocitose)
- reação alérgica (hipersensibilidade)
- rejeição da medula óssea transplantada (doença de enxerto *versus* hospedeiro)
- níveis elevados de ácido úrico no sangue, o que pode causar gota (hiperuricemia) (aumento do ácido úrico no sangue)
- lesão no fígado causada pelo bloqueio de pequenas veias dentro do fígado (doença veno-oclusiva)
- os pulmões não funcionam como deveriam causando falta de ar (insuficiência respiratória)
- inchaço e/ou líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial)
- raios-x aos pulmões anormal (infiltração pulmonar)
- hemorragia dos pulmões (hemorragia pulmonar)
- falta de absorção de oxigênio no pulmão (hipoxia)
- erupção na pele com papos (erupção cutânea maculopapular)
- doença que faz com que os ossos fiquem menos densos, tornando-os mais fracos, mais quebradiços e com maior probabilidade de fraturar (osteoporose)
- reação no local de injeção

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- dor forte nos ossos, peito, intestinos ou articulações (anemia falciforme com crises)
- reação alérgica súbita que coloca a vida em risco (reação anafilática)
- dor e inchaço das articulações, semelhante à gota (pseudogota)
- uma alteração da forma como o seu organismo regula os líquidos do corpo e que pode resultar em inchaço (perturbações do volume de líquido)
- inflamação dos vasos sanguíneos da pele (vasculite cutânea)
- lesões dolorosas, arroxeadas, com relevo nos membros e por vezes na face e no pescoço acompanhadas de 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, farmacêutico 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 Ratiograstim

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

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

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

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo ou que contém quaisquer partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos 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 Ratiograstim

- A substância ativa é o filgrastim. Cada ml de solução injetável/perfusão contém 60 milhões de unidades internacionais [MUI] (600 micrograma) de filgrastim.
Ratiograstim 30 MUI/ 0,5ml Cada seringa pré-cheia contém 30 milhões de unidades internacionais [MUI] (300 micrograma) de filgrastim em 0,5 ml de solução.
Ratiograstim 48 MUI/ 0,5ml: Cada seringa pré-cheia contém 48 milhões de unidades internacionais [MUI] (480 micrograma) de filgrastim em 0,8 ml de solução.
- Os outros componentes são: Hidróxido de sódio, ácido acético glacial, sorbitol, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ratiograstim e conteúdo da embalagem

Ratiograstim é uma solução injetável/perfusão numa seringa pré-cheia com ou sem dispositivo de segurança. Ratiograstim é uma solução límpida e incolor. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml ou 0,8 ml de solução.

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

Fabricante

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Alemanha

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 0203

България

Активис ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Ísland

Teva Finland Oy
Finland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

L-Irlanda

Tel: +353 19630330

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Este folheto foi revisto pela última vez em.

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

7. Instruções para auto-injeção

Esta secção contém informação sobre como administrar a si próprio uma injeção de Ratiograstim. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro. Se tiver dúvidas sobre como se auto-injetar ou quaisquer outras questões informe-se com o seu médico ou enfermeiro.

É importante que deite fora as seringas usadas num contentor à prova de furos.

Como injeto Ratiograstim a mim próprio?

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

Equipamento de que necessita

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

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

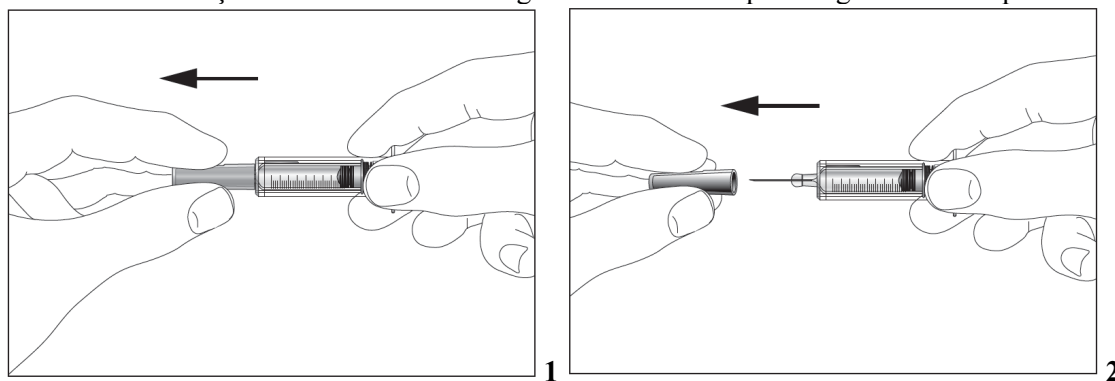
O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Ratiograstim?

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

Como preparo a minha injeção de Ratiograstim?

Antes de se injetar Ratiograstim deve fazer o seguinte:

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



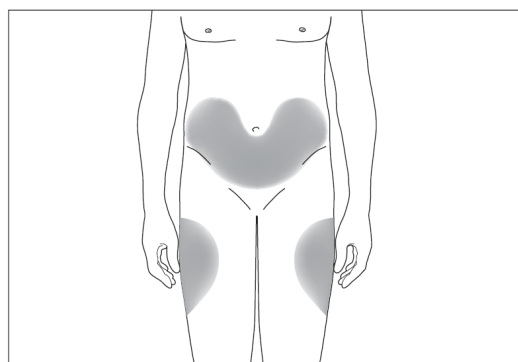
2. Pode detetar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Se houver bolhas de ar, bata suavemente na seringa com os dedos até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. Com a seringa apontada para cima, faça sair o ar da seringa empurrando o êmbolo para cima.

3. A seringa possui uma escala no reservatório da seringa. Empurre o êmbolo para cima até ao número (ml) na seringa que corresponde à dose de Ratiograstim que o médico lhe prescreveu.
4. Verifique novamente para se assegurar que a dose correta de Ratiograstim se encontra na seringa.
5. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

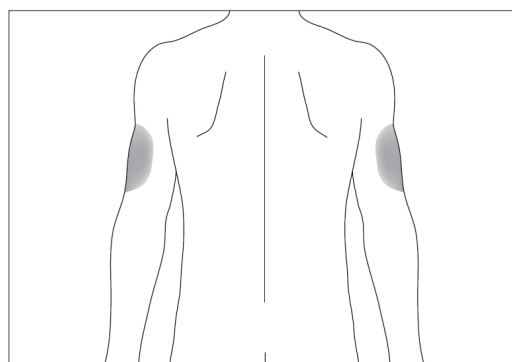
Onde devo administrar a minha injeção?

Os locais mais adequados para se injetar são:

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



3



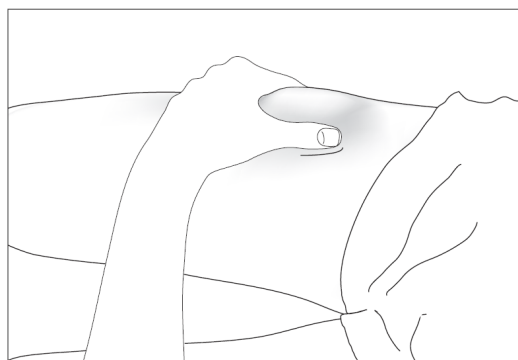
4

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

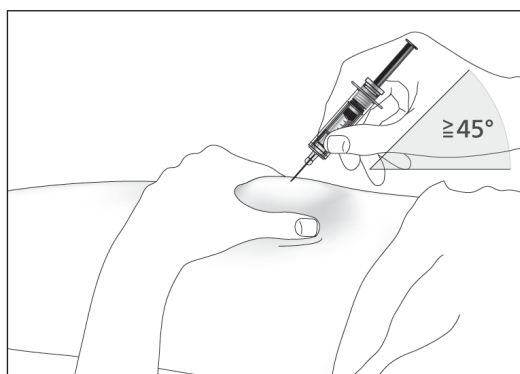
É aconselhável alterar o local de injeção todos os dias para evitar o risco de inflamação em qualquer um dos locais.

Como administro a minha injeção?

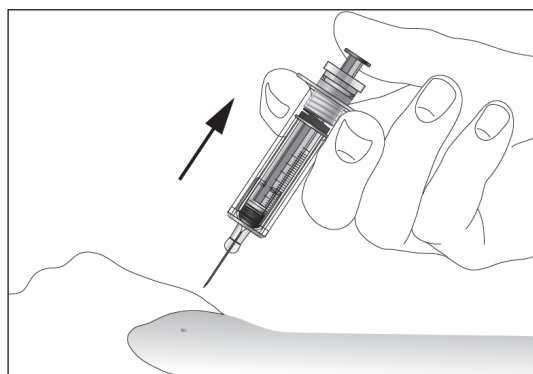
1. Desinfete a pele utilizando algodão embebido em álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 5).
2. Introduza a agulha completamente na pele como lhe foi mostrado pelo seu enfermeiro ou médico (ver figura 6).
3. Puxe ligeiramente o êmbolo para verificar que nenhum vaso sanguíneo foi perfurado. Caso veja sangue na seringa, remova a agulha e volte a introduzi-la noutra local.
4. Injete o líquido de forma lenta e uniforme, mantendo sempre a pele presa.
5. Injete unicamente a dose que o médico lhe indicou.
6. Após injetar o líquido, remova a agulha e solte a pele. Remova a seringa do local de injeção enquanto mantém o dedo sobre o êmbolo (ver figura 7). Direcione a agulha para longe de si e de outros e ative o dispositivo de segurança premindo firmemente o êmbolo (ver figura 8). Ouvirá um som “clique”, o qual confirma a ativação do dispositivo de segurança. A agulha será coberta por uma capa protector para que não se pique.
7. Utilize cada seringa unicamente para uma injeção. Não utilize qualquer Ratiograstim que tenha permanecido na seringa.



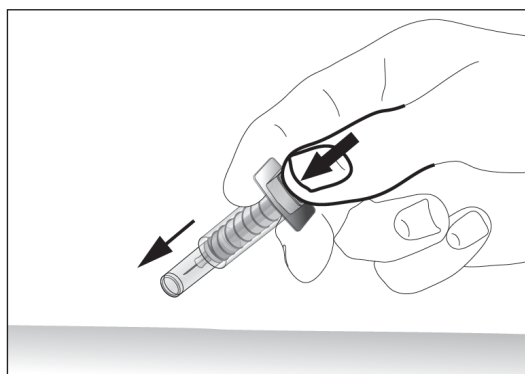
5



6



7



8

Lembre-se

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

Eliminar seringas utilizadas

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

Seringas com dispositivo de segurança:

O dispositivo de segurança previne a picada acidental da agulha após utilização, como tal não são necessárias precauções especiais de eliminação. Elimine as seringas com o dispositivo de segurança de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

8. A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde

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

A exposição acidental a temperaturas de congelação não afeta adversamente a estabilidade de Ratiograstim.

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

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

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

utilizador, e não devem exceder as 24 horas a temperatura entre 2 °C e 8 °C, exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.