

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Cada seringa pré-cheia contém 30 MU (equivalente a 300 μg) de filgrastim em 0,5 ml.

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

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

Cada seringa pré-cheia contém 48 MU (equivalente a 480 μg) de filgrastim em 0,5 ml.

* fator metionil recombinante de estimulação das colônias de granulócitos humanos (G-CSF) produzido em *E. coli* por tecnologia recombinante do ADN.

Excipiente com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão em seringa (injeção ou perfusão) pré-cheia.

Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- 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 mieloide crónica e de síndromes mielodisplásicas), bem como 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 do filgrastim são semelhantes nos adultos e nas crianças a receber quimioterapia citotóxica.

- Mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSP).
- Em doentes, crianças ou adultos, com neutropenia congénita grave, cíclica, ou idiopática com uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ e antecedentes de infeções graves ou recorrentes, a administração prolongada do filgrastim é indicada para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e a duração de acontecimentos relacionados com infeções.
- Tratamento da neutropenia persistente (CAN $\leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) em doentes com infeção por VIH avançada, com o objetivo de reduzir os riscos de infeções bacterianas quando outras opções de gestão da neutropenia são inapropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com filgrastim só deve ser administrada em colaboração com um centro de Oncologia com experiência no tratamento com G-CSF e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e aferese devem ser executados em colaboração com um centro de Oncologia/Hematologia com experiência adequada neste campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas pode ser efetuada corretamente.

Quimioterapia citotóxica estabelecida

Posologia

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

A administração diária do 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 leucemia linfóide espera-se que a duração do tratamento necessário para atingir estes critérios seja no máximo de 14 dias. Após o tratamento de indução e consolidação para a leucemia mieloide aguda, a duração do tratamento poderá ser substancialmente superior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e plano de tratamentos da quimioterapia citotóxica utilizada.

Nos doentes em quimioterapia citotóxica, observa-se um aumento transitório nas contagens de neutrófilos, normalmente 1 a 2 dias após o início do tratamento com filgrastim. No entanto, para uma resposta terapêutica sustida, o tratamento com filgrastim não deve ser interrompido antes que se ultrapasse o limiar esperado e que a contagem de neutrófilos tenha voltado aos valores normais. Não é recomendada uma interrupção prematura do tratamento com filgrastim, antes de atingido o limiar neutrofílico esperado.

Modo de administração

O filgrastim pode ser administrado na forma de uma injeção subcutânea diária ou por perfusão intravenosa diária diluído numa solução de glucose a 5% administrada durante 30 minutos (ver secção 6.6). Na maior parte dos casos prefere-se a via subcutânea. Existem algumas evidências, provenientes de um estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. A relevância clínica deste facto para a administração de doses múltiplas não é clara. A escolha da via de administração deve depender das circunstâncias clínicas individuais.

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

Posologia

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

Assim que o limiar neutrofílico seja ultrapassado, a dose diária de filgrastim deve ser titulada de acordo com a resposta neutrofílica, como se segue:

Contagem de neutrófilos	Ajuste da dose de filgrastim
$> 1,0 \times 10^9/l$ durante 3 dias consecutivos	Reduzir para 0,5 MU/kg/dia (5 μ g/kg/dia)
Depois, se a CAN se mantiver $> 1,0 \times 10^9/l$ durante mais 3 dias consecutivos	Descontinuar o tratamento com filgrastim
Se a CAN diminuir para $< 1,0 \times 10^9/l$ durante o período de tratamento, a dose de filgrastim deve ser novamente aumentada de acordo com os passos acima descritos.	
CAN = contagem absoluta de neutrófilos	

Modo de administração

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

Para a mobilização de CPSP 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 em monoterapia é de 1,0 MU/kg/dia (10 μ g/kg/dia) durante 5 a 7 dias consecutivos. Esquema de leucaferese: uma ou duas leucafereses nos dias 5 e 6 são, em geral, suficientes. Noutras circunstâncias, podem ser necessárias leucafereses adicionais. A administração de filgrastim deve continuar até ao dia da última leucaferese.

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MU/kg/dia (5 μ g/kg/dia), desde o primeiro dia após o termo da quimioterapia até que o limiar neutrofílico esperado tenha sido ultrapassado e a contagem de neutrófilos esteja dentro dos valores normais. Deve efetuar-se a leucaferese 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, uma leucaferese é habitualmente suficiente. Noutras circunstâncias, são recomendadas leucafereses adicionais.

Modo de administração

Filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia:

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

Filgrastim para mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressiva:

Filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

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

Posologia

Para a mobilização de CPSP em dadores normais, o filgrastim deve ser administrado na dose de 1,0 MU/kg/dia (10 μ g/kg/dia) durante 4 a 5 dias consecutivos. A leucaferese deve ser iniciada no dia 5 e continuada, se necessário, até ao dia 6 com o objetivo de recolher 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 MU/kg/dia (12 µg/kg/dia), em dose única ou em doses múltiplas.

Neutropenia idiopática ou cíclica:

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

Ajuste posológico:

O filgrastim deve ser administrado diariamente por injeção subcutânea até que se atinja e se possa manter a contagem de neutrófilos acima de $1,5 \times 10^9/l$. Quando é obtida uma resposta, deve estabelecer-se a dose mínima eficaz para manter este nível. A administração diária prolongada é necessária para manter uma contagem de neutrófilos adequada. Após uma a duas semanas de tratamento, a dose inicial pode ser duplicada ou reduzida para metade, dependendo da resposta do doente. Subsequentemente, a dose deve ser ajustada individualmente em intervalos de 1 - 2 semanas para manter a contagem média de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/l$ e $10 \times 10^9/l$. Em doentes que apresentam infeções graves, pode ser considerado um esquema mais rápido de aumento das doses. Em ensaios clínicos, 97% dos doentes que responderam apresentaram uma resposta completa com doses $\leq 24 \mu\text{g/kg/dia}$. Não foi estabelecida a segurança da administração prolongada de filgrastim em doses superiores a $24 \mu\text{g/kg/dia}$ em doentes com NCG.

Modo de administração

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

Em doentes com infeção por VIH

Posologia

Para reversão da neutropenia:

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

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

Para manutenção de uma contagem normal de neutrófilos:

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

Modo de administração

Reversão da neutropenia ou manutenção de contagens normais de neutrófilos: filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

Idosos

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

Compromisso renal

Os estudos realizados com o filgrastim em doentes com insuficiência grave da função hepática e renal demonstram que exibe um perfil farmacocinético e farmacodinâmico semelhante ao observado em indivíduos normais. Nestas circunstâncias não é necessário um ajuste da dose.

Utilização pediátrica na NCG e nas neoplasias

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

Os dados provenientes de estudos clínicos em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia do filgrastim são semelhantes 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

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos fatores de estimulação das colónias de granulócitos humanos (G-CSF), o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Advertências e precauções especiais em todas as indicações

Hipersensibilidade

Foi notificada a ocorrência de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, após o tratamento inicial ou subsequente em doentes tratados com filgrastim. A administração de Zarzio deve ser descontinuada permanentemente em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administre Zarzio a doentes com antecedentes de hipersensibilidade ao filgrastim ou pegfilgrastim.

Efeitos adversos pulmonares

Foram notificados efeitos adversos pulmonares, em especial doença pulmonar intersticial, após administração de G-CSF. Os doentes com uma história recente de infiltrações pulmonares ou pneumonia poderão estar em maior risco. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia, associados a sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar

podem ser sintomas preliminares indicativos de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). Nestes casos, a administração de filgrastim deve ser descontinuada e iniciado tratamento apropriado.

Glomerulonefrite

Foi notificada glomerulonefrite em doentes submetidos a tratamento com filgrastim ou pegfilgrastim. Em geral, os acontecimentos de glomerulonefrite resolveram-se após redução da dose ou suspensão de filgrastim ou pegfilgrastim. Recomenda-se a monitorização efetuando a análise da urina.

Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico

A Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, foi notificada após a administração de fatores de estimulação de colónias de granulócitos e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas da síndrome de extravasamento capilar sistémico 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

Foram notificados casos, em geral assintomáticos, de esplenomegalia e casos de rutura esplénica em doentes e dadores normais após a administração de filgrastim. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. Portanto, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ecografia). Um diagnóstico de possível rutura esplénica deve ser considerado em dadores e/ou doentes que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro esquerdo. Observou-se que as reduções da dose de filgrastim diminuía ou detinham a progressão da hipertrofia esplénica em doentes com neutropenia crónica grave, e em 3% dos doentes foi necessária uma esplenectomia.

Crescimento celular maligno

O G-CSF pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro* e podem observar-se efeitos similares em algumas células não mieloides *in vitro*.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crónica

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da administração de filgrastim em doentes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielógena crónica. O filgrastim não é indicado para utilização nestas situações. Deve-se ter cuidado especial para 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 em doentes com leucemia mielógena aguda (LMA) secundária, o filgrastim deve ser administrado com precaução. Não foram estabelecidas a segurança e a 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)].

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia em doentes a receberem filgrastim. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas com rigor, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve ser tida em consideração a descontinuação temporária ou a diminuição da dose de filgrastim em doentes com neutropenia crónica grave que desenvolvam trombocitopenia (nível de plaquetas < $100 \times 10^9/l$).

Leucocitose

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

Imunogenicidade

Tal como todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade. As taxas de geração de anticorpos contra o filgrastim são geralmente baixas. Conforme é esperado com todos os produtos biológicos, ocorre a formação de anticorpos ligantes; no entanto, estes anticorpos não foram associados a uma atividade neutralizante até à data.

Advertências e precauções especiais associadas a comorbilidades

Precauções especiais em doentes com traço de células falciformes e anemia de células falciformes

Foram notificadas crises de células falciformes, algumas delas fatais, durante a utilização de filgrastim em doentes com traço de células falciformes ou anemia de células falciformes. Os médicos devem ter uma precaução especial ao considerar a prescrição de filgrastim em doentes com traço de células falciformes ou anemia de células falciformes.

Osteoporose

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

Precauções especiais em doentes oncológicos

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

Riscos associados ao aumento das doses de quimioterapia

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

Efeito da quimioterapia nos eritrócitos e trombócitos

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

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

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda em doentes com cancro da mama e do pulmão

No estudo observacional pós-comercialização, a síndrome mielodisplásica (SMD) e a leucemia mieloide aguda (LMA) foram associadas à utilização de pegfilgrastim, um medicamento G-CSF alternativo, em conjunto com a quimioterapia e/ou radioterapia em doentes com cancro da mama ou do pulmão. Não se observou uma associação semelhante entre filgrastim e SMD/LMA. Não obstante, os doentes com cancro da mama ou do pulmão devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SMD/LMA.

Outras precauções especiais

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

Ocasionalmente, foram notificados casos de vasculopatias, incluindo doença venosa oclusiva e distúrbios do volume dos líquidos, em doentes submetidos a quimioterapia em doses elevadas seguida de transplantação.

Foram notificados casos de Doença do Enxerto vs. Hospedeiro (DEvH) e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplante alogénico de medula óssea (ver secção 4.8 e 5.1).

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

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

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização de CPSP

Mobilização

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

Exposição anterior a agentes citotóxicos

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

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades específicas para o conjunto dos progenitores das células hematopoiéticas e podem afetar negativamente a mobilização das células progenitoras. Agentes tais como o melfalano, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante períodos prolongados antes das tentativas de mobilização de células progenitoras, podem reduzir a

colheita de células progenitoras. No entanto, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU concomitantemente com o filgrastim demonstrou ser eficaz na mobilização de células progenitoras. Quando se pretende um transplante de células progenitoras do sangue periférico é aconselhável planejar o procedimento de mobilização das células estaminais no início do tratamento do doente. Deve ser prestada especial atenção ao número de células progenitoras mobilizadas em tais doentes antes da administração de doses elevadas de quimioterapia. Se as colheitas de células forem inadequadas, medidas pelos critérios acima mencionados, devem ser consideradas como alternativas outras formas de tratamento que não exijam o suporte de células progenitoras.

Avaliação das colheitas de células progenitoras

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

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

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

Precauções especiais em dadores saudáveis submetidos a mobilização de CPSP

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

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

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

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

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

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

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

Precauções especiais em recetores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim

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

Precauções especiais em doentes com NCG

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

Contagem das células sanguíneas

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

Transformação em leucemia ou síndrome mielodisplásica

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

Em doentes com NCG tratados com filgrastim em ensaios clínicos, foi observada uma baixa frequência (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicas (SMD) ou de leucemia. Esta observação só foi feita em doentes com neutropenia congénita. As leucemias e SMD são complicações naturais da doença e têm relação incerta com a terapêutica com filgrastim. Num subgrupo de aproximadamente 12% de doentes com avaliações citogenéticas normais no início, foram subsequentemente encontradas anomalias, incluindo monossomia 7, em avaliações de rotina repetidas. Atualmente, não é ainda claro se o tratamento a longo prazo de doentes com NCG pode predispor os doentes para anomalias citogenéticas, SMD ou transformação leucémica. É recomendada a realização de exames morfológicos e citogenéticos da medula óssea a intervalos regulares (aproximadamente em intervalos 12 meses).

Outras precauções especiais

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

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

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

Precauções especiais em doentes com infeção por VIH

Contagens de células sanguíneas

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

Risco associado ao aumento das doses dos medicamentos mielossupressores

O tratamento com filgrastim em monoterapia não exclui a trombocitopenia nem a anemia provocadas por tratamentos mielossupressores. Como resultado da possibilidade de receber doses mais elevadas ou um maior número destes medicamentos juntamente com a terapêutica com filgrastim, o doente pode ter um risco aumentado para desenvolver trombocitopenia e anemia. É recomendada a monitorização regular das contagens das células sanguíneas (ver acima).

Infeções e neoplasias que causam mielossupressão

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

Excipientes

Zarzio contém sorbitol (E420). Este medicamento não pode ser dado aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) a menos que estritamente necessário.

Os bebés e crianças pequenas (com menos de 2 anos de idade) podem ainda não ter sido diagnosticados com intolerância hereditária à frutose (IHF). Os medicamentos (contendo sorbitol/frutose) administrados por via intravenosa podem colocar a vida em risco e devem ser contraindicados nesta população a menos que exista uma enorme necessidade clínica e não se tenha alternativas disponíveis.

Tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente antes de lhe ser administrado este medicamento.

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 mieloides 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.

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

Dado que o lítio promove a libertação de neutrófilos, é provável que possa potenciar o efeito do filgrastim. Apesar de esta 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. Foi observada uma maior incidência de perda do embrião em coelhos com um nível muitas vezes superior à exposição clínica e na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Existem comunicações na literatura onde se demonstra a passagem de filgrastim através da placenta em mulheres grávidas.

Zarzio não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se filgrastim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Zarzio 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 ou a fertilidade em ratos do sexo masculino e feminino (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O filgrastim pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas após a administração de filgrastim (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas notificadas com maior frequência são pirexia, dor musculoesquelética (que inclui dor óssea, dor nas costas, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor musculoesquelética no peito, dor de pescoço), anemia, vômitos e náuseas. Em ensaios clínicos em doentes oncológicos, 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 das tabelas abaixo descrevem reações adversas notificadas em ensaios clínicos e em notificações espontâneas. Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Infeções e infestações		Sépsis Bronquite Infeção do trato respiratório superior Infeção do trato urinário		

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Esplenomegalia ^a Diminuição da hemoglobina ^c	Leucocitose ^a	Rutura esplénica ^a Anemia de células falciformes com crise
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade Hipersensibilidade medicamentosa ^a Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro ^b	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite ^a Aumento da lactato desidrogenase no sangue	Hiperuricemia Aumento do ácido úrico no sangue	Diminuição da glucose no sangue Pseudogota ^a (Condrocalcinose pirofosfato) Distúrbios do volume dos líquidos
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^a	Tonturas Hipoestesia Parestesia		
Vasculopatias		Hipertensão Hipotensão	Doença venosa oclusiva ^d	Aortite Síndrome de Extra-vasamento Capilar Sistémico ^a
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemoptise Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^{a, c} Epistaxe	Síndrome da dificuldade respiratória aguda ^a Insuficiência respiratória ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Doença pulmonar intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^{a, c} Vómitos ^{a, c} Náuseas ^a	Dor oral Obstipação ^c		

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Afeções hepatobiliares		Hepatomegalia Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Aumento da aspartato aminotransferase Aumento da gama-glutamil transferase	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^a	Exantema cutâneo ^a Eritema	Erupção maculopapular	Vasculite cutânea ^a Síndrome de Sweet (dermatose neutrofilica febril aguda)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação da artrite reumatoide
Doenças renais e urinárias		Disúria Hematúria	Proteinúria	Glomerulonefrite Anomalias da urina
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^a Inflamação das mucosas ^a Pirexia	Dores no peito ^a Dor ^a Astenia ^a Indisposição ^c Edema periférico ^c	Reação no local de injeção	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação à transfusão ^c		

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

^b Tem havido notificações de doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) e fatalidades em doentes após transplantação de medula óssea alogénica (ver secção c)

^c Inclui dor óssea, dores nas costas, artralhas, mialgias, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor musculoesquelética no peito, dor de pescoço

^d Foram observados casos no enquadramento pós-comercialização em doentes submetidos a transplante da medula óssea ou mobilização de CPSP

^e Acontecimentos adversos com maior incidência em doentes tratados com filgrastim em comparação com placebo e associados a sequelas da neoplasia subjacente 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, exantema cutâneo, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão que ocorreram com o tratamento inicial ou subsequente. Em termos globais, as notificações foram mais frequentes após a administração IV. Em alguns casos, os sintomas recorreram com a reintrodução do tratamento, sugerindo uma relação causal. O filgrastim deve ser permanentemente descontinuado em doentes que tenham uma reação alérgica grave.

Acontecimentos adversos pulmonares

Em estudos clínicos e no enquadramento pós-comercialização foram notificados efeitos adversos pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar, tendo, em alguns casos, resultado em insuficiência respiratória ou em síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), as quais podem ser fatais (ver secção 4.4).

Esplenomegalia e rutura esplénica

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

Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico

Foram notificados casos de síndrome de extravasamento capilar sistémico com o uso de fator estimulante de colónias de granulócitos. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplas medicações de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

Vasculite cutânea

Foi referida vasculite cutânea em doentes tratados com filgrastim. O mecanismo da vasculite em doentes que recebem filgrastim não é conhecido. Foi notificada vasculite cutânea em 2% dos doentes com NCG durante o uso prolongado.

Leucocitose

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

Síndrome de Sweet

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

Pseudogota (condrocalcinose pirofosfato)

Foi referida pseudogota (condrocalcinose pirofosfato) em doentes com cancro tratados com filgrastim.

DEvH

Tem havido notificações de DEvH e fatalidades em doentes a receberem G-CSF após transplantação de medula óssea alogénica (ver secção 4.4 e 5.1).

d. População pediátrica

Dados de estudos clínicos em doentes pediátricos indicam que a segurança e a eficácia de filgrastim são similares tanto nos adultos como nas crianças a receberem quimioterapia citotóxica, sugerindo que não existem diferenças relacionadas com a idade na farmacocinética de filgrastim. O único acontecimento adverso consistentemente comunicado foi a dor musculoesquelética, a qual não é diferente da que foi observada com a experiência na população adulta.

Os dados existentes são insuficientes para avaliar melhor a utilização de filgrastim em indivíduos pediátricos.

e. Outras populações especiais

Uso geriátrico

Não se observaram diferenças globais na segurança e eficácia entre indivíduos com mais de 65 anos de idade, em comparação com indivíduos adultos mais jovens (> 18 anos de idade) a receberem quimioterapia citotóxica, e a experiência clínica não identificou quaisquer diferenças entre os doentes adultos idosos e jovens. Os dados existentes são insuficientes para avaliar a utilização de filgrastim em indivíduos geriátricos nas indicações aprovadas para filgrastim.

Doentes pediátricos com NCG

Foram comunicados casos de redução da densidade óssea e osteoporose em doentes pediátricos com neutropenia crónica grave a receberem 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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Zarzio 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. Zarzio 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 dia a 2 dias e para valores normais no espaço de 1 dia a 7 dias.

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

A utilização de filgrastim, quer em monoterapia quer após quimioterapia, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico. Estas CPSPs autólogas podem ser colhidas e perfundidas após terapêutica citotóxica 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 tiveram uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa do tempo até à recuperação não suportada de plaquetas, quando comparado com a transplantação alogénica da medula óssea.

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

Risco Relativo (IC de 95%) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea					
Publicação	Período do estudo	N	DEvH de grau agudo II - IV	DEvH crónica	MRT
Meta-Análise (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Estudo Retrospectivo Europeu (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	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	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a A análise inclui estudos envolvendo transplante de MO durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF

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

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

Em dadores normais, uma dose de 1 MU/kg/dia (10 µg/kg/dia) administrada por via subcutânea durante 4 a 5 dias consecutivos permite uma colheita de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal do recetor na maioria dos dadores, após duas leucafereses.

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Ensaio cruzados, de dose única e doses múltiplas, com dupla ocultação, aleatorizados, realizados em 204 voluntários saudáveis demonstraram que o perfil farmacocinético de Zarzio era comparável ao do medicamento de referência após administração subcutânea e intravenosa.

Absorção

Uma dose subcutânea única de 0,5 MU/kg (5 µg/kg) resultou em concentrações séricas máximas após um $t_{\text{máx}}$ de $4,5 \pm 0,9$ horas (média \pm DP).

Distribuição

O volume de distribuição no sangue é aproximadamente de 150 ml/kg. Após administração subcutânea das doses recomendadas, as concentrações séricas mantiveram-se acima de 10 ng/ml durante 8 - 16 horas. Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de filgrastim, quer administrado por via intravenosa quer por via subcutânea.

Eliminação

A semivida média de eliminação sérica ($t_{1/2}$) do filgrastim após doses subcutâneas únicas variou entre 2,7 horas (1,0 MU/kg, 10 µg/kg) e 5,7 horas (0,25 MU/kg, 2,5 µg/kg) e prolongou-se após 7 dias de administração respetivamente para 8,5 - 14 horas.

A perfusão contínua de filgrastim durante um período até 28 dias, em doentes em fase de recuperação de um transplante autólogo de medula óssea, não produziu qualquer evidência de acumulação e resultou em semividas de eliminação comparáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Filgrastim foi estudado em estudos da toxicidade de dose repetida com duração até 1 ano, tendo sido reveladas alterações que podem ser atribuídas às ações farmacológicas esperadas, incluindo aumento dos leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiese extramedular e hipertrofia esplênica. Estas alterações foram revertidas após a descontinuação do tratamento.

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

Com base nos dados notificados para outro produto à base de filgrastim semelhante ao produto à base de filgrastim de referência, foram obtidos resultados comparáveis e aumento de malformações fetais a uma taxa de 100 µg/kg/dia, uma dose matematicamente tóxica 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 para a toxicidade embrionária-fetal neste estudo foi de 10 µg/kg/dia, o qual correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 3 - 5 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica.

No estudo da gravidez em ratos, não foi observada toxicidade materna ou fetal com doses até 575 µg/kg/dia. As ninhadas de ratos que receberam filgrastim durante os períodos perinatal e de aleitamento apresentaram um atraso na diferenciação externa e retardação do crescimento (≥ 20 µg/kg/dia), assim como uma taxa de sobrevivência ligeiramente reduzida (100 µg/kg/dia).

Filgrastim não apresentou qualquer efeito observável sobre a fertilidade de ratos do sexo masculino ou feminino.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido glutâmico
Sorbitol (E420)
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Zarzio não deve ser diluído com 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 em solução de glucose a 50 mg/ml (5%) (ver secção 6.6).

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após diluição: A estabilidade físico-química em uso da solução diluída para perfusão foi demonstrada durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação da solução em uso 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).

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

Dentro do seu prazo de validade, e para a utilização em ambulatório, o doente pode remover o produto do frigorífico e conservá-lo à temperatura ambiente (não acima de 25 °C) por um único período até 8 dias. No fim deste período o produto não deve ser refrigerado novamente e deve ser eliminado.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (vidro tipo I) com agulha para injeção (aço inoxidável) e proteção de segurança para a agulha, contendo 0,5 ml de solução.

Embalagens de 1, 3, 5 ou 10 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

Diluição antes da administração (opcional)

Se necessário, Zarzio pode ser diluído numa solução de glucose a 50 mg/ml (5%).

Não se recomenda, em circunstância alguma, uma diluição para perfazer uma concentração final < 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

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

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

Quando diluído numa solução de glucose a 50 mg/ml (5%), o filgrastim é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo cloreto de polivinilo, poliolefina (um co-polímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Utilização da seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para prevenir lesões por picada. Isto não afeta a operação normal da seringa. Prima o êmbolo lenta e continuamente até ter sido administrada a dose completa e o êmbolo não poder ser mais premido. Enquanto mantém a pressão no êmbolo, remova a seringa do doente. A proteção de segurança da agulha irá cobrir a agulha quando libertar o êmbolo.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Áustria

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

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

EU/1/08/495/001

EU/1/08/495/002

EU/1/08/495/003

EU/1/08/495/004

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

EU/1/08/495/005

EU/1/08/495/006

EU/1/08/495/007

EU/1/08/495/008

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

Data da primeira autorização: 06 de fevereiro de 2009

Data da última renovação: 13 de novembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

ANEXO II

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Áustria

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Áustria

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 (RPS)**

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

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR – SERINGA PRÉ-CHEIA COM UMA PROTEÇÃO DE SEGURANÇA DA AGULHA

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

filgrastim

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

Cada seringa pré-cheia contém 30 milhões de unidades (equivalente a 300 microgramas) de filgrastim em 0,5 ml (60 MU/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido glutâmico, polissorbato 80, água para preparações injetáveis e sorbitol (E420). Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia com proteção de segurança da agulha
3 seringas pré-cheias com proteção de segurança da agulha
5 seringas pré-cheias com proteção de segurança da agulha
10 seringas pré-cheias com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea ou intravenosa.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após diluição, utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/08/495/001
EU/1/08/495/002
EU/1/08/495/003
EU/1/08/495/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zarzio 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – SERINGA PRÉ-CHEIA COM UMA PROTEÇÃO DE SEGURANÇA DA AGULHA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

filgrastim

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

Cada seringa pré-cheia contém 48 milhões de unidades (equivalente a 480 microgramas) de filgrastim em 0,5 ml (96 MU/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido glutâmico, polissorbato 80, água para preparações injetáveis e sorbitol (E420). Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia com proteção de segurança da agulha
3 seringas pré-cheias com proteção de segurança da agulha
5 seringas pré-cheias com proteção de segurança da agulha
10 seringas pré-cheias com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea ou intravenosa.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após diluição, utilizar em 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/08/495/005
EU/1/08/495/006
EU/1/08/495/007
EU/1/08/495/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

Zarzio 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

SERINGA PRÉ-CHEIA COM PROTEÇÃO DE SEGURANÇA DA AGULHA

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

Zarzio 30 MU/0,5 ml injeção ou perfusão

filgrastim
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

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

SERINGA PRÉ-CHEIA COM PROTEÇÃO DE SEGURANÇA DA AGULHA

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

Zarzio 48 MU/0,5 ml injeção ou perfusão

filgrastim
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zarzio 30 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia
Zarzio 48 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia
filgrastim

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Zarzio e para que é utilizado

Zarzio é um fator de crescimento dos glóbulos brancos (fator de estimulação das colónias de granulócitos) e pertence a um grupo de proteínas denominadas citocinas. Os fatores de crescimento são proteínas que são produzidas naturalmente no organismo, mas também podem ser produzidas por biotecnologia para serem utilizadas como um medicamento. Zarzio funciona encorajando a medula óssea a produzir mais glóbulos brancos.

Pode ocorrer uma redução no número de glóbulos brancos (neutropenia) por várias razões e a mesma faz com que o seu organismo seja menos capaz de combater as infeções. Zarzio estimula a medula óssea a produzir novos glóbulos brancos rapidamente.

Zarzio pode ser utilizado:

- para aumentar o número de glóbulos brancos após o tratamento com quimioterapia para ajudar a prevenir as infeções;
- para aumentar o número de glóbulos brancos após um transplante da medula óssea para ajudar a prevenir as infeções;
- antes da quimioterapia em doses elevadas para fazer com que a sua medula óssea produza mais células estaminais, as quais podem ser colhidas e novamente administradas após o seu tratamento. Estas podem ser retiradas de si ou de um dador. As células estaminais voltam de novo à medula óssea e produzem células sanguíneas;
- para aumentar o número de glóbulos brancos, se sofrer de neutropenia crónica grave, para ajudar a prevenir as infeções;
- em doentes com infeção avançada pelo VIH, o que ajudará a reduzir o risco de infeções.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Zarzio

Não utilize Zarzio

- 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 Zarzio.

Informe o seu médico antes de iniciar o tratamento **se tiver**:

- osteoporose (doença óssea);
- anemia das células falciformes, pois Zarzio pode causar crise das células falciformes.

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

- tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (abdómen), dor à esquerda abaixo da caixa torácica ou na ponta do seu ombro esquerdo [estes podem ser sintomas de um baço aumentado (esplenomegalia), ou possivelmente de rutura do baço].
- notar uma hemorragia ou nódoa negra invulgar [estas podem ser sintomas de um número baixo de plaquetas no sangue (trombocitopenia), com uma diminuição da capacidade do seu sangue para coagular].
- apresentar sinais súbitos de alergia como, por exemplo, erupção, comichão ou urticária na pele, inchaço na cara, lábios, língua ou outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldade ao respirar, visto que estes poderão ser sinais de uma reação alérgica grave (hipersensibilidade).
- tiver a face ou os tornozelos inchados, sangue na urina ou uma urina de cor castanha ou se notar que está a urinar menos do que é normal (glomerulonefrite).
- tiver sintomas de inflamação da aorta (grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo); este efeito foi notificado em casos raros 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

Se observar uma perda de resposta ou impossibilidade de manter a resposta com o tratamento com filgrastim, o seu médico irá investigar os motivos para tal, incluindo averiguar se desenvolveu anticorpos que neutralizam a atividade do filgrastim.

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

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

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

Tome especial cuidado com outros medicamentos que estimulem glóbulos brancos.

Zarzio pertence a um grupo de medicamentos que estimulam a produção de glóbulos brancos. O seu médico deve registar sempre o medicamento exato que está a utilizar.

Outros medicamentos e Zarzio

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

Gravidez e amamentação

Zarzio não foi testado em mulheres grávidas ou a amamentar.

Zarzio 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 engravidar durante o tratamento com Zarzio, informe o seu médico.

Salvo indicação do seu médico, deve parar de amamentar se utilizar Zarzio.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zarzio pode ter uma pequena influência na sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas. Este medicamento pode causar tonturas. É aconselhável esperar e ver como se sente depois de tomar Zarzio antes de começar a conduzir e utilizar máquinas.

Zarzio contém sorbitol

Zarzio contém sorbitol (E420).

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

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

3. Como utilizar Zarzio

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

Como devo administrar Zarzio e quanto devo utilizar?

Zarzio é geralmente administrado na forma de uma injeção diária nos tecidos imediatamente abaixo da pele (conhecida por injeção subcutânea). Também pode ser administrado na forma de uma injeção lenta diária na veia (conhecida por perfusão intravenosa). A dose habitual varia conforme a sua doença e peso. O seu médico dir-lhe-á a quantidade de Zarzio que deve tomar.

Doentes com transplante da medula óssea após quimioterapia:

Normalmente receberá a sua primeira dose de Zarzio pelo menos 24 horas após a sua quimioterapia e pelo menos 24 horas depois de receber o seu transplante de medula óssea.

O doente, ou os prestadores de cuidados do doente, podem ser ensinados a administrar injeções subcutâneas para permitir a continuação do tratamento em casa. No entanto, não deve tentar este método se não tiver recebido formação para tal pelo seu profissional de saúde.

Durante quanto tempo terei de tomar Zarzio?

Terá de tomar Zarzio até a contagem de glóbulos brancos no seu organismo voltar ao normal. Serão feitas análises regulares ao seu sangue para monitorizar o número de glóbulos brancos no seu organismo. O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo terá de tomar Zarzio.

Utilização em crianças

Zarzio é utilizado para tratar crianças a receberem quimioterapia ou que sofrem de uma contagem baixa grave de glóbulos brancos (neutropenia). A posologia em crianças que estejam a receber quimioterapia é a mesma que para os adultos.

Se utilizar mais Zarzio do que deveria

Não aumente a dose indicada pelo seu médico. Se pensa que injetou mais do que deveria, contacte o seu médico assim que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Zarzio

Se não recebeu uma injeção, ou se injetou uma quantidade demasiado pequena, contacte o seu médico assim que possível. Não tome uma dose a dobrar para compensar doses perdidas.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Informe o seu médico imediatamente durante o tratamento:

- se tiver uma reação alérgica incluindo fraqueza, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), erupção da pele, erupção da pele com comichão (urticária), inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta (angioedema) e falta de ar (dispneia).
- se tiver tosse, febre e dificuldade em respirar (dispneia), já que pode ser um sinal de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA).
- se tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (abdómen), dor à esquerda abaixo da caixa torácica ou uma dor na ponta do seu ombro já que poderá ter um problema no seu baço [aumento do baço (esplenomegalia) ou rutura do baço].
- se estiver a ser tratado devido a neutropenia crónica grave e tiver sangue na urina (hematúria). O seu médico pode analisar a sua urina regularmente se tiver este efeito secundário ou se aparecerem proteínas na sua urina (proteinúria).
- 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 qualquer um dos seguintes sintomas:
 - febre, ou tremores, ou sentir muito frio, ritmo cardíaco elevado, confusão ou desorientação, falta de ar, dor extrema ou desconforto e pele húmida ou suada.Estes podem ser sintomas de uma doença chamada "sépsis" (também chamada "envenenamento do sangue"), uma infeção grave com resposta inflamatória em todo o corpo que pode colocar a vida em risco e exige cuidados médicos urgentes.
- se tiver uma lesão nos rins (glomerulonefrite). A lesão dos rins foi observada em doentes que estavam a ser tratados com filgrastim. Contacte imediatamente o seu médico se tiver a face ou os tornozelos inchados, sangue na urina ou uma urina de cor castanha ou se notar que está a urinar menos do que é normal.

Um efeito secundário frequente com a utilização de filgrastim é a dor nos músculos ou ossos (dor musculoesquelética), a qual pode ser aliviada tomando-se medicamentos para o alívio da dor (analgésicos). Em doentes submetidos a transplante de células estaminais ou da medula óssea, pode ocorrer doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) – trata-se de uma reação das células dadoras contra o doente que está a receber o transplante; os sinais e sintomas incluem exantema nas palmas das mãos ou plantas dos pés e úlceras e feridas na boca, intestinos, fígado, pele, ou nos olhos, pulmões, vagina e articulações. O aumento de glóbulos brancos (leucocitose) e diminuição das plaquetas, o que reduz a capacidade do sangue para coagular (trombocitopenia), são muito frequentemente observados em dadores normais de células estaminais e estes valores serão monitorizados pelo seu médico.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

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

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

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

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

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

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

- dor intensa nos ossos, peito, intestinos ou articulações (anemia de células falciformes com crise)
- reação alérgica súbita com perigo de morte (reação anafilática)
- dor e inchaço das articulações, semelhante a gota (pseudogota)
- alteração no modo como o seu organismo regula os líquidos no corpo, podendo resultar em inchaço generalizado (distúrbios do volume dos líquidos)
- inflamação dos vasos sanguíneos na pele (vasculite cutânea)
- lesões dolorosas, arroxeadas, com relevo nos membros e por vezes na face e pescoço, acompanhadas de febre (síndrome de Sweet)
- agravamento da artrite reumatoide
- alteração involuntária da urina
- diminuição da densidade dos ossos
- inflamação da aorta (grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Zarzio

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 no rótulo da seringa, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

O congelamento acidental não afeta Zarzio.

A seringa pode ser retirada do frigorífico e deixada à temperatura ambiente por um único período, no máximo, de 8 dias (mas não acima de 25 °C). No fim deste período o produto não deve ser refrigerado novamente e deve ser eliminado.

Não utilize este medicamento se verificar descoloração, turvação ou partículas; deve ser um líquido límpido e incolor ou ligeiramente amarelado.

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 Zarzio

- A substância ativa é o filgrastim.
Zarzio 30 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia: Cada seringa pré-cheia contém 30 MU de filgrastim em 0,5 ml, correspondendo a 60 MU/ml.
Zarzio 48 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia: Cada seringa pré-cheia contém 48 MU de filgrastim em 0,5 ml, correspondendo a 96 MU/ml.
- Os outros componentes são o ácido glutâmico, o sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Zarzio e conteúdo da embalagem

Zarzio é uma solução injetável ou para perfusão límpida e incolor a amarelada em seringa pré-cheia.

Zarzio está disponível em embalagens contendo 1, 3, 5 ou 10 seringas pré-cheias com agulha para injeção e uma proteção de segurança da agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Áustria

Fabricante

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Áustria

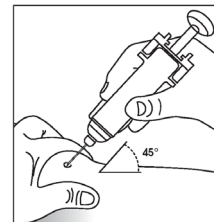
Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

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

Instruções sobre como se injetar a si próprio

Esta secção contém informação sobre como administrar a si próprio uma injeção de Zarzio. **É importante que não tente dar a injeção a si próprio a não ser que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro.** Zarzio é fornecido com uma proteção de segurança da agulha e ser-lhe-á mostrado, pelo seu médico ou enfermeiro, como o utilizar. Se tiver dúvidas sobre a administração da injeção ou se necessitar de esclarecimentos, peça ajuda ao seu médico ou enfermeiro.

1. Lave as mãos.
2. Retire uma seringa da embalagem e retire a tampa protetora da agulha de injeção. As seringas estão marcadas com anéis de graduação, de modo a permitir o uso parcial, se necessário. Cada anel de graduação corresponde a um volume de 0,1 ml. Se for necessário o uso parcial de uma seringa, retire a solução não desejada antes da injeção.
3. Limpe a pele no local de injeção utilizando um toalhete com álcool.
4. Forme uma prega na pele segurando-a entre o polegar e o dedo indicador.
5. Insira a agulha na prega da pele utilizando um movimento firme e rápido. Injete a solução de Zarzio conforme indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
6. Mantendo sempre a sua pele presa, prima o êmbolo lenta e continuamente até toda a dose ter sido administrada e o êmbolo não poder ser mais premido. Não liberte a pressão do êmbolo!
7. Depois de injetar o líquido, retire a agulha ao mesmo tempo que mantém a pressão no êmbolo e solte a sua pele.
8. Largue o êmbolo. A proteção de segurança da agulha irá mover-se rapidamente para cobrir a agulha.
9. Elimine o produto não utilizado ou resíduos. Utilize apenas cada seringa para uma injeção.



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

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente. Apenas devem ser utilizadas soluções límpidas e sem partículas. A exposição acidental a temperaturas de congelação não afeta adversamente a estabilidade de Zarzio.

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

Diluição antes da administração (opcional)

Se necessário, Zarzio pode ser diluído numa solução de glucose a 50 mg/ml (5%). Zarzio não deve ser diluído com soluções de cloreto de sódio.

Não se recomenda, em circunstância alguma, uma diluição para perfazer uma concentração final < 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

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

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

Quando diluído numa solução de glucose a 50 mg/ml (5%), o filgrastim é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo cloreto de polivinilo, poliolefina (um co-polímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Após diluição: A estabilidade físico-química em uso da solução diluída para perfusão foi demonstrada durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação da solução em uso 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.

Utilização da seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para prevenir lesões por picada de agulha. Isto não afeta a operação normal da seringa. Prima o êmbolo lenta e calmamente até ter sido administrada toda a dose e até o êmbolo não poder ser mais premido. Ao mesmo tempo que mantém a pressão sobre o êmbolo, remova a seringa do doente. A proteção de segurança da agulha cobrirá a agulha quando soltar o êmbolo.

Eliminação

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