

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

Solução límpida, incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Biograstim 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 mioablativa 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.

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

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

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### *Requisitos Especiais*

A terapêutica com filgrastim só deve ser administrada em colaboração com um centro oncológico que tenha experiência no tratamento com 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

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

Na maioria dos casos é preferida a via subcutânea. Há alguns indícios, provenientes de um estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. A relevância clínica deste facto é ainda indeterminada. A escolha da via de administração depende da circunstância clínica específica de cada doente. Em ensaios clínicos aleatorizados foi utilizada uma dose subcutânea de 23 MUI (230 µg)/m<sup>2</sup>/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 mielóide aguda (LMA), a duração do tratamento poderá ser substancialmente superior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e plano de tratamentos da quimioterapia citotóxica utilizada.

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

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

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

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

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

Contagem de Neutrófilos	Ajuste da dose de filgrastim
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l durante 3 dias consecutivos	Reducir para 0,5 MUI (5 µg)/kg/dia
Em seguida, se a CAN se mantiver > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l durante mais de 3 dias consecutivos	Interromper o tratamento com filgrastim

Se a CAN diminuir para < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, durante o período de tratamento, a dose de filgrastim deve ser reajustada de acordo com os passos acima descritos.

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

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado isoladamente é de 1,0 MIU (10 µg)/kg/dia, em perfusão subcutânea contínua durante 24 horas, ou de uma injeção subcutânea diária durante 5 a 7 dias consecutivos. Quando utilizado em perfusões, o filgrastim deve ser diluído em 20 ml de glicose para solução de perfusão de 50 mg/ml (5 %) (ver secção 6.6 para instruções sobre diluição). Esquema de leucaférrese: 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 leucaférrese.

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP, após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MIU (5 µg)/kg/dia, administrada por injeção subcutânea diária, desde o primeiro dia após a conclusão da quimioterapia até que seja ultrapassado o limiar neutrofílico esperado e a contagem de neutrófilos tenha regressado aos intervalos normais. A leucaférrese 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 leucaférrese é habitualmente suficiente. Noutras situações são recomendadas leucaféreses adicionais.

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

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

#### Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

##### *Neutropenia congénita*

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

##### *Neutropenia idiopática ou cíclica*

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

##### *Ajuste da dose*

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

#### Em doentes com infecção por VIH

##### *Para reverter a neutropenia*

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

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

#### *Para manter uma contagem normal de neutrófilos*

Depois de ter sido atingida a reversão da neutropenia, deve ser estabelecida a dose mínima eficaz para manter uma contagem normal de neutrófilos. É recomendado um ajuste de dose inicial para administração em dias alternados de 30 MUI (300 µg)/dia, por injeção subcutânea. Podem ser necessários outros ajustes da posologia, dependendo da CAN do doente, para manter a contagem dos neutrófilos  $> 2,0 \times 10^9/l$ . 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  $> 2,0 \times 10^9/l$ .

#### Populações especiais

##### *Doentes idosos*

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

##### *Doentes com insuficiência hepática ou renal*

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

##### *Utilização pediátrica na NCG e nas neoplasias*

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

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

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

#### **4.3 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 especiais

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

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

##### Precauções especiais de utilização em doentes com leucemia mielóide aguda

##### *Crescimento celular maligno*

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

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

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

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

#### *Outras precauções especiais*

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

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

Foi notificado síndrome de extravasamento capilar sistémico após a administração do G-CSF e é caracterizado por hipotensão, hipoalbuminémia, 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).

#### Precauções especiais em doentes oncológicos

##### *Leucocitose*

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

##### *Risco associado com o aumento das doses de quimioterapia*

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

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

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

#### *Outras precauções especiais*

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

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

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

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

##### *Mobilização*

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

##### *Exposição anterior a fármacos citotóxicos*

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

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

##### *Avaliação das colheitas de células progenitoras*

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

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

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

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

A mobilização de CPSP não proporciona um benefício clínico 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 observado uma trombocitopenia transitória (plaquetas <  $100 \times 10^9/l$ ) após a administração de filgrastim e leucaférrese em 35 % dos indivíduos estudados. Entre estes, dois casos de plaquetas <  $50 \times 10^9/l$  foram notificados e atribuídos ao procedimento de leucaférrese.

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

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

A administração de filgrastim deve ser descontinuada ou a dose deve ser reduzida se a contagem de leucócitos for >  $70 \times 10^9/l$ .

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

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

Após administração de G-CSFs a dadores saudáveis e a doentes foram notificados casos frequentes mas geralmente assintomáticos de esplenomegalia e casos muito raros de rutura esplénica. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. Como tal, 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.

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

*Precauções especiais em receptores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim*

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

#### Precauções especiais em doentes com NCG

##### *Contagem das células sanguíneas*

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

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

##### *Transformação em leucemia ou síndrome mielodisplásica*

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

Em doentes com NCG tratados com filgrastim, em ensaios clínicos, foi observada uma baixa frequência (aproximadamente 3 %) de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia. Esta observação só foi feita em doentes com neutropenia congénita. As leucemias e SMD são complicações naturais da doença e têm relação incerta com a terapêutica com filgrastim. Num subgrupo de aproximadamente 12 % de doentes com avaliações citogenéticas normais na linha de base, foram subsequentemente encontradas anomalias, incluindo monossomia 7, em avaliações de rotina repetidas. Se os doentes com NCG desenvolverem anomalias citogenéticas, os riscos e benefícios do tratamento com filgrastim devem ser avaliados com cuidado; filgrastim deve ser descontinuado se ocorrer SMD ou leucemia. 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 cada 12 meses).

##### *Outras precauções especiais*

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

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

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

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

#### Precauções especiais em doentes com infecção por VIH

##### *Contagens de células sanguíneas*

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser cuidadosamente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento com filgrastim. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de filgrastim e com um considerável aumento da contagem de neutrófilos. É

recomendado que a CAN seja medida diariamente durante os primeiros 2 a 3 dias de administração de filgrastim. A partir desse momento, é recomendado que a CAN seja avaliada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas e uma vez por semana, ou em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante a dosagem intermitente com 30 MIU (300 µg)/dia de filgrastim podem existir grandes flutuações na CAN dos doentes ao longo do tempo. Com o objetivo de determinar o mínimo ou o limiar de um doente, é recomendado que as colheitas de sangue para avaliação da CAN sejam efetuadas imediatamente antes de qualquer administração programada de filgrastim.

#### *Risco associado ao aumento das doses dos medicamentos mielossupressores*

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

#### *Infeções e doenças malignas causadoras de mielossupressão*

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

#### *Precauções especiais na anemia das células falciformes*

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

#### *Excipientes*

Biograstim contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem utilizar este medicamento.

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

#### **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.

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

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

### Amamentação

Desconhece-se se o filgrastim é excretado no leite humano. A excreção de filgrastim no leite não foi estudada em animais. 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.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

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

A Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, foi notificada com pouca frequência ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ) em doentes com cancro submetidos a quimioterapia e em dadores saudáveis submetidos a mobilização de células progenitoras do sangue periférico após a administração de G-CSF; ver secção 4.4 e subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas” da secção 4.8.

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

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

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

### Em doentes oncológicos

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

Em ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo, filgrastim não aumentou a incidência dos efeitos indesejáveis associados à quimioterapia citotóxica. Foram notificados efeitos indesejáveis com igual frequência, em doentes tratados com filgrastim/quimioterapia e placebo/quimioterapia, que

incluíram náuseas e vômitos, alopecia, diarreia, fadiga, anorexia, mucosite, cefaleias, tosse, exantema, dores no peito, fraqueza generalizada, inflamação da garganta, obstipação e dor não especificada.

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

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

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

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

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

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

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

Foram notificados casos de pseudogota em doentes com cancro tratados com filgrastim.

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

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

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

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Muito frequentes	Aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH, aumento do ácido úrico
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes	Cefaleias
<i>Vasculopatias</i>	Raros	Vasculopatia
	Pouco frequentes	Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico*
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Frequentes	Tosse, garganta inflamada
	Muito raros	Infiltrações pulmonares
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Muito frequentes	Náusea/Vômitos

	Frequentes	Obstipação, anorexia, diarreia, mucosite
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Muito frequentes	Aumento da GGT
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Alopecia, erupção cutânea
	Muito raros	Síndroma de Sweet, vasculite cutânea
<i>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor no peito, dor musculosquelética
	Muito raros	Exacerbação da artrite reumatóide
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Muito raros	Anomalias urinárias
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Frequentes	Fadiga, fraqueza generalizada
	Pouco frequentes	Dor inespecífica
	Muito raros	Reação alérgica

\* Ver subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas” da secção 4.8

#### *Na mobilização de células progenitoras do sangue periférico em dadores saudáveis*

O efeito indesejável mais frequente é a dor musculosquelética leve a moderada transitória. Foi observada leucocitose (glóbulos brancos (WBC)  $> 50 \times 10^9/l$ ) em 41 % dos dadores e trombocitopenia transitória (plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ ) após a administração do filgrastim e leucaférse em 35 % dos dadores.

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

Muito raramente foi observada uma exacerbação dos sintomas artríticos.

Muito raramente foram notificados sintomas sugestivos de reações alérgicas graves.

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

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

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

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequentes	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Disfunções esplénicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Frequentes	Aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH
	Pouco frequentes	Aumento da SGOT, hiperuricemias
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Muito frequentes	Cefaleias
<i>Vasculopatias</i>	Pouco frequentes	Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico*
<i>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor musculosquelética
	Pouco frequentes	Exacerbação da artrite reumatóide
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Pouco frequentes	Reação alérgica grave

\* Ver subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas” da secção 4.8

#### Em doentes com NCG

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

Os efeitos clínicos indesejáveis mais frequentes atribuíveis ao filgrastim foram dor óssea e dor musculosquelética geral.

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

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

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

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

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequentes	Anemia, esplenomegalia
	Frequentes	Trombocitopenia
	Pouco frequentes	Disfunções esplénicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Muito frequentes	Diminuição da glicose, aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH, hiperuricemias
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes	Cefaleias
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Muito frequentes	Epistaxe
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Diarreia
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Frequentes	Hepatomegalia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Alopecia, vasculite cutânea, dor no local de injeção, exantema
<i>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor musculosquelética
	Frequentes	Osteoporose
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Pouco frequentes	Hematúria, proteinúria

#### Em doentes com VIH

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

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

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Frequentes	Disfunções esplénicas
<i>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor musculosquelética

#### Descrição das reações adversas selecionadas

Foram notificados casos de síndrome de extravasamento capilar sistémico na fase após comercialização com o uso de G-CSF. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sepsis, a receber múltiplas medicações de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

#### 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 descritos casos de sobredosagem.

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

Publicação	Período do estudo	N	DEvH de grau agudo II - IV	DEvH crónica	MRT
Meta-análise (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup>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)

<sup>b</sup>A análise inclui doentes que receberam transplante de medula óssea durante este período

Antes do transplante de CPSPs alogénicas, a utilização de filgrastim para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis permite uma colheita de  $4 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/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 infecção por VIH mantém as contagens dos neutrófilos dentro de valores normais, permitindo a administração programada de medicamentos anti-retrovirais e/ou de outros medicamentos mielossupressores. Não existe evidência de que os doentes com infecção por VIH tratados com filgrastim apresentem um aumento da replicação do VIH.

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

A eficácia e a segurança de Biográstimo 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 Biográstimo 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 Biográstimo 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 Biográstimo e do produto de referência é comparável após administração única e repetida por via subcutânea.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

## **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**

Biograstim 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**

Consevar 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 accidental 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.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Se necessário, Biograstim 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, Biograstim é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo PVC, poliolefina (um co-polímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

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

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

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

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Alemanha

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

EU/1/08/450/001  
EU/1/08/450/002  
EU/1/08/450/003  
EU/1/08/450/004  
EU/1/08/450/009

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

Data da primeira autorização: 15 Setembro 2008.

Data da última renovação: 25 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/>.

Medicamento já não autorizado

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável ou para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

Solução límpida, incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Biograstim 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 mioablativa 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.

Biograstim 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 Biograstim é indicada para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e a duração de sintomas relacionados com infeções.

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### *Requisitos Especiais*

A terapêutica com filgrastim só deve ser administrada em colaboração com um centro oncológico que tenha experiência no tratamento com 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

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

Na maioria dos casos é preferida a via subcutânea. Há alguns indícios, provenientes de um estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. A relevância clínica deste facto é ainda indeterminada. A escolha da via de administração depende da circunstância clínica específica de cada doente. Em ensaios clínicos aleatorizados foi utilizada uma dose subcutânea de 23 MUI (230 µg)/m<sup>2</sup>/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 mielóide aguda (LMA), a duração do tratamento poderá ser substancialmente superior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e plano de tratamentos da quimioterapia citotóxica utilizada.

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

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

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

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

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

Contagem de Neutrófilos	Ajuste da dose de filgrastim
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l durante 3 dias consecutivos	Reducir para 0,5 MUI (5 µg)/kg/dia
Em seguida, se a CAN se mantiver > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l durante mais de 3 dias consecutivos	Interromper o tratamento com filgrastim

Se a CAN diminuir para < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, durante o período de tratamento, a dose de filgrastim deve ser reajustada de acordo com os passos acima descritos.

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

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado isoladamente é de 1,0 MIU (10 µg)/kg/dia, em perfusão subcutânea contínua durante 24 horas, ou de uma injeção subcutânea diária durante 5 a 7 dias consecutivos. Quando utilizado em perfusões, o filgrastim deve ser diluído em 20 ml de glicose para solução de perfusão de 50 mg/ml (5 %) (ver secção 6.6 para instruções sobre diluição). Esquema de leucaférrese: 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 leucaférrese.

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP, após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MIU (5 µg)/kg/dia, administrada por injeção subcutânea diária, desde o primeiro dia após a conclusão da quimioterapia até que seja ultrapassado o limiar neutrofílico esperado e a contagem de neutrófilos tenha regressado aos intervalos normais. A leucaférrese 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 leucaférrese é habitualmente suficiente. Noutras situações são recomendadas leucaféreses adicionais.

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

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

#### *Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)*

##### *Neutropenia congénita*

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

##### *Neutropenia idiopática ou cíclica*

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

##### *Ajuste da dose*

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

#### *Em doentes com infecção por VIH*

##### *Para reverter a neutropenia*

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

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

#### *Para manter uma contagem normal de neutrófilos*

Depois de ter sido atingida a reversão da neutropenia, deve ser estabelecida a dose mínima eficaz para manter uma contagem normal de neutrófilos. É recomendado um ajuste de dose inicial para administração em dias alternados de 30 MUI (300 µg)/dia, por injeção subcutânea. Podem ser necessários outros ajustes da posologia, dependendo da CAN do doente, para manter a contagem dos neutrófilos  $> 2,0 \times 10^9/l$ . 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  $> 2,0 \times 10^9/l$ .

#### Populações especiais

##### *Doentes idosos*

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

##### *Doentes com insuficiência hepática ou renal*

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

##### *Utilização pediátrica na NCG e nas neoplasias*

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

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

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

#### **4.3 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 especiais

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

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

##### Precauções especiais de utilização em doentes com leucemia mielóide aguda

##### *Crescimento celular maligno*

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

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

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

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

#### *Outras precauções especiais*

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

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

Foi notificado síndrome de extravasamento capilar sistémico após a administração do G-CSF e é caracterizado por hipotensão, hipoalbuminémia, 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).

#### Precauções especiais em doentes oncológicos

##### *Leucocitose*

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

##### *Risco associado com o aumento das doses de quimioterapia*

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

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

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

#### *Outras precauções especiais*

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

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

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

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

##### *Mobilização*

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

##### *Exposição anterior a fármacos citotóxicos*

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

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

##### *Avaliação das colheitas de células progenitoras*

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

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

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

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

A mobilização de CPSP não proporciona um benefício clínico 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 observado uma trombocitopenia transitória (plaquetas <  $100 \times 10^9/l$ ) após a administração de filgrastim e leucaférrese em 35 % dos indivíduos estudados. Entre estes, dois casos de plaquetas <  $50 \times 10^9/l$  foram notificados e atribuídos ao procedimento de leucaférrese.

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

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

A administração de filgrastim deve ser descontinuada ou a dose deve ser reduzida se a contagem de leucócitos for >  $70 \times 10^9/l$ .

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

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

Após administração de G-CSFs a dadores saudáveis e a doentes foram notificados casos frequentes mas geralmente assintomáticos de esplenomegalia e casos muito raros de rutura esplénica. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. Como tal, 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.

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

*Precauções especiais em receptores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim*

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

#### Precauções especiais em doentes com NCG

##### *Contagem das células sanguíneas*

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

Ocorrem outras alterações de células sanguíneas, incluindo anemia e aumentos transitórios das células precursoras 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 mielóide. Antes do tratamento, devem ser realizadas contagens totais com diferencial das células sanguíneas e das plaquetas, e uma avaliação da morfologia e do cariotipo da medula óssea.

Em doentes com NCG tratados com filgrastim, em ensaios clínicos, foi observada uma baixa frequência (aproximadamente 3 %) de síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia. Esta observação só foi feita em doentes com neutropenia congénita. As leucemias e SMD são complicações naturais da doença e têm relação incerta com a terapêutica com filgrastim. Num subgrupo de aproximadamente 12 % de doentes com avaliações citogenéticas normais na linha de base, foram subsequentemente encontradas anomalias, incluindo monossomia 7, em avaliações de rotina repetidas. Se os doentes com NCG desenvolverem anomalias citogenéticas, os riscos e benefícios do tratamento com filgrastim devem ser avaliados com cuidado; filgrastim deve ser descontinuado se ocorrer SMD ou leucemia. 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 cada 12 meses).

##### *Outras precauções especiais*

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

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

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

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

#### Precauções especiais em doentes com infecção por VIH

##### *Contagens de células sanguíneas*

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser cuidadosamente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento com filgrastim. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de filgrastim e com um considerável aumento da contagem de neutrófilos. É

recomendado que a CAN seja medida diariamente durante os primeiros 2 a 3 dias de administração de filgrastim. A partir desse momento, é recomendado que a CAN seja avaliada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas e uma vez por semana, ou em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante a dosagem intermitente com 30 MIU (300 µg)/dia de filgrastim podem existir grandes flutuações na CAN dos doentes ao longo do tempo. Com o objetivo de determinar o mínimo ou o limiar de um doente, é recomendado que as colheitas de sangue para avaliação da CAN sejam efetuadas imediatamente antes de qualquer administração programada de filgrastim.

#### *Risco associado ao aumento das doses dos medicamentos mielossupressores*

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

#### *Infeções e doenças malignas causadoras de mielossupressão*

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

#### Precavações especiais na anemia das células falciformes

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

#### Excipientes

Biograstim contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem utilizar este medicamento.

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

#### **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.

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

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

### Amamentação

Desconhece-se se o filgrastim é excretado no leite humano. A excreção de filgrastim no leite não foi estudada em animais. 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.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

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

A Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, foi notificada com pouca frequência ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ) em doentes com cancro submetidos a quimioterapia e em dadores saudáveis submetidos a mobilização de células progenitoras do sangue periférico após a administração de G-CSF; ver secção 4.4 e subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas” da secção 4.8.

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

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

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

### Em doentes oncológicos

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

Em ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo, filgrastim não aumentou a incidência dos efeitos indesejáveis associados à quimioterapia citotóxica. Foram notificados efeitos indesejáveis com igual frequência, em doentes tratados com filgrastim/quimioterapia e placebo/quimioterapia, que

incluíram náuseas e vômitos, alopecia, diarreia, fadiga, anorexia, mucosite, cefaleias, tosse, exantema, dores no peito, fraqueza generalizada, inflamação da garganta, obstipação e dor não especificada.

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

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

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

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

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

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

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

Foram notificados casos de pseudogota em doentes com cancro tratados com filgrastim.

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

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

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

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Muito frequentes	Aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH, aumento do ácido úrico
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes	Cefaleias
<i>Vasculopatias</i>	Raros	Vasculopatia
	Pouco frequentes	Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico*
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Frequentes	Tosse, garganta inflamada
	Muito raros	Infiltrações pulmonares
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Muito frequentes	Náusea/Vômitos

	Frequentes	Obstipação, anorexia, diarreia, mucosite
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Muito frequentes	Aumento da GGT
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Alopecia, erupção cutânea
	Muito raros	Síndroma de Sweet, vasculite cutânea
<i>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor no peito, dor musculosquelética
	Muito raros	Exacerbação da artrite reumatóide
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Muito raros	Anomalias urinárias
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Frequentes	Fadiga, fraqueza generalizada
	Pouco frequentes	Dor inespecífica
	Muito raros	Reação alérgica

\* Ver subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas” da secção 4.8

#### *Na mobilização de células progenitoras do sangue periférico em dadores saudáveis*

O efeito indesejável mais frequente é a dor musculosquelética leve a moderada transitória. Foi observada leucocitose (glóbulos brancos (WBC)  $> 50 \times 10^9/l$ ) em 41 % dos dadores e trombocitopenia transitória (plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ ) após a administração do filgrastim e leucaférse em 35 % dos dadores.

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

Muito raramente foi observada uma exacerbação dos sintomas artríticos.

Muito raramente foram notificados sintomas sugestivos de reações alérgicas graves.

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

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

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

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequentes	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Disfunções esplénicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Frequentes	Aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH
	Pouco frequentes	Aumento da SGOT, hiperuricemias
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Muito frequentes	Cefaleias
<i>Vasculopatias</i>	Pouco frequentes	Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico*
<i>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor musculosquelética
	Pouco frequentes	Exacerbação da artrite reumatóide
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Pouco frequentes	Reação alérgica grave

\* Ver subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas” da secção 4.8

#### Em doentes com NCG

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

Os efeitos clínicos indesejáveis mais frequentes atribuíveis ao filgrastim foram dor óssea e dor musculosquelética geral.

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

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

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

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

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequentes	Anemia, esplenomegalia
	Frequentes	Trombocitopenia
	Pouco frequentes	Disfunções esplénicas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Muito frequentes	Diminuição da glicose, aumento da fosfatase alcalina, aumento da LDH, hiperuricemias
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes	Cefaleias
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Muito frequentes	Epistaxe
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Diarreia
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Frequentes	Hepatomegalia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Alopecia, vasculite cutânea, dor no local de injeção, exantema
<i>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor musculosquelética
	Frequentes	Osteoporose
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Pouco frequentes	Hematúria, proteinúria

#### Em doentes com VIH

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

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

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Frequentes	Disfunções esplénicas
<i>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Muito frequentes	Dor musculosquelética

#### Descrição das reações adversas selecionadas

Foram notificados casos de síndrome de extravasamento capilar sistémico na fase após comercialização com o uso de G-CSF. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplas medicações de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

#### 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 descritos casos de sobredosagem.

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

<b>Risco relativo (IC de 95 %) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea</b>					
<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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup>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)

<sup>b</sup>A análise inclui doentes que receberam transplante de medula óssea durante este período

Antes do transplante de CPSPs alogénicas, a utilização de filgrastim para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis permite uma colheita de  $4 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/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 infecção por VIH mantém as contagens dos neutrófilos dentro de valores normais, permitindo a administração programada de medicamentos anti-retrovirais e/ou de outros medicamentos mielossupressores. Não existe evidência de que os doentes com infecção por VIH tratados com filgrastim apresentem um aumento da replicação do VIH.

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

A eficácia e a segurança de Biograftim 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 Biograftim 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 Biograftim 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 Biograftim e do produto de referência é comparável após administração única e repetida por via subcutânea.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

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

## **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**

Biograstim 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 accidental de agulha e a reutilização.

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, Biograstim 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, Biograstim é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo PVC, poliolefina (um co-polímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

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

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

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

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Alemanha

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

EU/1/08/450/005  
EU/1/08/450/006  
EU/1/08/450/007  
EU/1/08/450/008  
EU/1/08/450/010

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

Data da primeira autorização: 15 Setembro 2008.

Data da última renovação: 25 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/>.

Medicamento já não autorizado

## **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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Merckle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
DE-89079 Ulm  
Alemanha

**B. CONDIÇÕES 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**

Medicamento já não autorizado

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **Embalagem Exterior**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável ou para 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 ou para perfusão (60 MUI/ml, 600 µg/ml).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável ou para perfusão

1 seringa pré-cheia 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**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Alemanha

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

EU/1/08/450/001 1 seringa pré-cheia  
EU/1/08/450/002 5 seringas pré-cheias  
EU/1/08/450/004 10 seringas pré-cheias  
EU/1/08/450/009 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**

Biográstimo 30 MUI/0,5 ml

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **Embalagem Exterior**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável ou para 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 ou para perfusão (60 MUI/ml, 600 µg/ml).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável ou para perfusão

1 seringa pré-cheia 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**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Alemanha

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

EU/1/08/450/005 1 seringa pré-cheia  
EU/1/08/450/006 5 seringas pré-cheias  
EU/1/08/450/008 10 seringas pré-cheias  
EU/1/08/450/010 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**

Biográstimo 48 MUI/0,8 ml

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Rótulo Invólucro Exterior em Embalagens Múltiplas com Blue Box**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável ou para 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 ou para 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**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Alemanha

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

EU/1/08/450/003 2 x 5 seringas pré-cheias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **Rótulo Invólucro Exterior em Embalagens Múltiplas com Blue Box**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável ou para 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 ou para 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**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Alemanha

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

EU/1/08/450/007 2 x 5 seringas pré-cheias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**

### **Embalagens Múltiplas – Sem Blue Box**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável ou para 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 ou para 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**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Alemanha

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

EU/1/08/450/003 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**

Biográstim 30 MUI/0,5 ml

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**

### **Embalagens Múltiplas – Sem Blue Box**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Biograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável ou para 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 ou para 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**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Alemanha

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

EU/1/08/450/007 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**

Biográstim 48 MIU/0,8 ml

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

Seringa pré-cheia

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

Biograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão

Filgrastim

SC  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,5 ml

**6. OUTRAS**

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

Seringa pré-cheia

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

Biográstimo 48 MUI/0,8 ml solução injetável ou para perfusão

Filgrástim

SC

IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,8 ml

**6. OUTRAS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Biograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão Biograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável ou para 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 ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Biograstim e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Biograstim
3. Como utilizar Biograstim
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Biograstim
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 Biograstim e para que é utilizado

##### O que é Biograstim

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

##### Para que é utilizado Biograstim

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

- quimioterapia,
- transplante da medula óssea
- neutropenia crónica grave (baixa contagem de glóbulos brancos),
- neutropenia em doentes com infecção por VIH,
- mobilização de células progenitoras do sangue periférico (doação de células estaminais do sangue).

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Biograstim

##### Não utilize Biograstim

- 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 Biograstim

- se tem tosse, febre e dificuldade em respirar. Pode ser uma consequência de uma perturbação pulmonar (ver secção “4. Efeitos secundários possíveis”).
- se tem anemia das células falciformes (uma doença hereditária caracterizada por glóbulos vermelhos em forma de foice).
- se apresentar dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro. Pode ser uma consequência de uma perturbação do baço (ver secção “4. Efeitos secundários possíveis”).
- se tem distúrbios específicos do sangue (por ex., síndrome de Kostman, síndrome mielodisplásico, diferentes tipos de leucemias).
- se tem osteoporose. O seu médico pode verificar a sua densidade óssea regularmente.
- se sofre de qualquer outra doença, especialmente se pensa que tem uma infecção.

Se for submetido a uma imagiologia óssea, fale com o seu médico ou enfermeiro e informe-os de que está a fazer tratamento com Biograstim.

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

### **Outros medicamentos e Biograstim**

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

Não utilize Biograstim 24 horas antes ou 24 horas depois da sua quimioterapia.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Biograstim não foi testado em mulheres grávidas. Por esse motivo, o seu médico pode decidir que não deve utilizar este medicamento.

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

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **Biograstim contém sorbitol e sódio**

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

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

## **3. Como utilizar Biograstim**

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

### **A dose recomendada é...**

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

### Biograstim e quimioterapia

A dose habitual é de 0,5 milhões de unidades internacionais (MUI) por quilograma de peso corporal por dia. Por exemplo, se pesa 60 kg, a sua dose diária vai ser de 30 milhões de unidades internacionais (MUI). Normalmente, a primeira dose de Biograstim é-lhe administrada pelo menos 24 horas depois da sua quimioterapia. O seu tratamento normalmente dura cerca de 14 dias. No entanto, em alguns tipos de doenças poderá ser necessário manter o tratamento durante cerca de um mês.

### Biograstim e transplante de medula óssea

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

### Biograstim e neutropenia crónica grave

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

### Biograstim neutropenia em doentes com infecção por VIH

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

### Biograstim e mobilização de células progenitoras do sangue periférico

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

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

### **Modo de administração**

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

### **Se utilizar mais Biograstim do que deveria**

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

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Biograstim**

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

### **Se parar de utilizar Biograstim**

Antes de parar de tomar Biográstimo fale com o seu médico.

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**

- Foram notificadas reações alérgicas tais como erupções na pele, zonas elevadas com comichão e reações alérgicas graves com fraqueza, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar e inchaço da face. Se achar que está a ter este tipo de reação, pare de fazer a sua injeção de Biográstimo e procure ajuda médica imediata.
- Foi relatado um aumento do tamanho do baço e casos de rutura do baço. Alguns casos de rutura do baço foram fatais. É importante contactar com o seu médico imediatamente se sentir **dor na parte superior esquerda do seu abdómen ou uma dor no ombro esquerdo** já que isto poderá estar relacionado com um problema no seu baço.
- Tosse, febre e dificuldades em respirar podem ser sinais de efeitos secundários pulmonares graves, tais como pneumonia e síndrome de dificuldade respiratória aguda, as quais podem ser fatais. Se tiver febre ou qualquer um destes sintomas, contacte o seu médico imediatamente.
- É importante contactar o seu médico imediatamente 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 pouco frequente (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) 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 Anemia das Células Falciformes, informe o seu médico antes de começar a tomar Biográstimo. Alguns doentes com Anemia das Células Falciformes a quem foi administrado filgrastim apresentaram crises falciformes.
- Muito frequentemente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) o filgrastim pode originar dor óssea e muscular em algumas pessoas. Pergunte ao seu médico qual o medicamento que pode tomar para o ajudar a suportar estas dores.

##### **Poderá sentir os seguintes efeitos secundários adicionais:**

###### **Em doentes com cancro**

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

- níveis elevados de algumas enzimas do fígado ou do sangue, níveis elevados de ácido úrico no sangue;
- sensação de enjoo, vômitos;
- dor no peito.

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

- dores de cabeça;

- tosse, dores de garganta;
- prisão de ventre, perda de apetite, diarreia, mucosite que é uma inflamação dolorosa e ulceração das membranas mucosas que revestem o trato digestivo;
- queda de cabelo e pêlos, erupção na pele;
- fadiga, fraqueza generalizada.

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

- dor não especificada.

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

- afeções dos vasos, que podem causar dor, vermelhidão e inchaço nos membros.

*Muito raros* (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

- feridas dolorosas, elevadas, cor de ameixa nos membros e algumas vezes na face e pescoço, com febre (síndrome de Sweet); inflamação dos vasos sanguíneos, muitas vezes com erupção na pele;
- agravamento de condições reumáticas;
- dor ou dificuldade em urinar.

*Desconhecido* (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- rejeição de medula óssea transplantada;
- tensão arterial baixa transitória;
- dor e inchaço das articulações, semelhante a gota.

#### Em doadores normais de células estaminais

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

- aumento dos glóbulos brancos, diminuição das plaquetas no sangue que aumenta o risco de hemorragia ou formação de nódos negras;
- dores de cabeça;

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

- níveis elevados de algumas enzimas do sangue;

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

- níveis elevados de algumas enzimas do fígado; níveis elevados de ácido úrico no sangue;
- agravamento de condições reumáticas.

*Desconhecido* (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- tosse; febre e dificuldade em respirar ou tossir sangue.

#### Em doentes com neutropenia crónica grave

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

- diminuição dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia) que pode causar fraqueza ou falta de ar;
- níveis elevados da glucose no sangue, níveis elevados de algumas enzimas do sangue, níveis elevados de ácido úrico no sangue;
- hemorragia do nariz.

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

- diminuição das plaquetas no sangue que aumenta o risco de hemorragia ou formação de nódos negras;
- dores de cabeça;
- diarreia;
- aumento de volume do fígado;
- queda de cabelo e pêlos; inflamação dos vasos sanguíneos muitas vezes com erupção na pele; dor no local de injeção, erupção na pele;

- perda de cálcio dos ossos, dor nas articulações.

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

- sangue na urina; proteínas na urina.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **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 Biográstimo**

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 Biográstimo**

- A substância ativa é o filgrastim. Cada ml de solução injetável ou para perfusão contém 60 milhões de unidades internacionais [MUI] (600 micrograma) de filgrastim.  
Biográstimo 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.  
Biográstimo 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 Biográstimo e conteúdo da embalagem**

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

Biográstimo 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**

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm

Alemanha

**Fabricante**

Merckle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
89079 Ulm  
Alemanha

**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 Bioglastim. 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 Bioglastim 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 Bioglastim;
- 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.

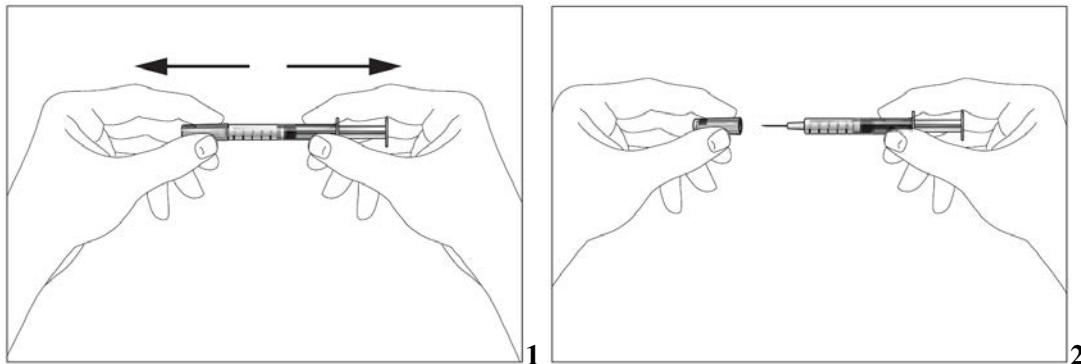
### **O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Bioglastim?**

1. Tente auto-injetar-se aproximadamente à mesma hora todos os dias.
2. Retire a seringa pré-cheia de Bioglastim do frigorífico.
3. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (VAL). Não utilizar se tiver sido ultrapassado o último dia do mês apresentado.
4. Verifique o aspecto de Bioglastim. 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 Bioglastim 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 Bioglastim, o algodão embebido em álcool e o contentor para seringas).

### **Como preparam a minha injeção de Bioglastim?**

Antes de se injetar Bioglastim 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.

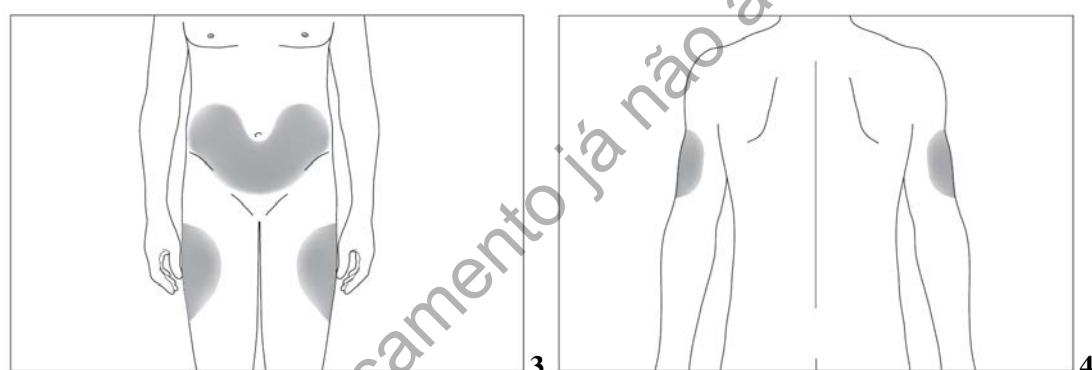


2. Pode detetar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Se houver bolhas de ar, bata suavemente na seringa com os dedos até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. Com a seringa apontada para cima, faça sair o ar da seringa empurando o êmbolo para cima.
3. A seringa possui uma escala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

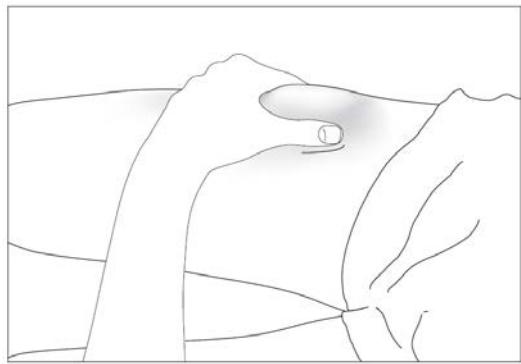


Caso seja outra pessoa a injetá-lo, podem utilizar a parte posterior dos seus braços (ver figura 4).

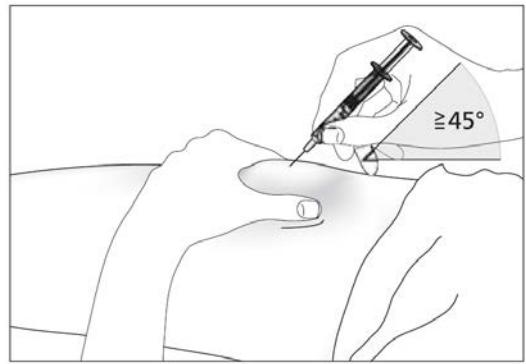
É aconselhável alterar o local de injeção todos os dias para evitar o risco de inflamação em qualquer um dos locais.

#### **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 noutro 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 Biogrustim que tenha permanecido na seringa.



5



≥45°

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:

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

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

Biograstim 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, Biograstim 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, Biograstim 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 asséticas controladas e validadas.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Biograstim 30 MUI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão Biograstim 48 MUI/0,8 ml solução injetável ou para 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 Biograstim e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Biograstim
3. Como utilizar Biograstim
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Biograstim
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 Biograstim e para que é utilizado

##### O que é Biograstim

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

##### Para que é utilizado Biograstim

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

- quimioterapia,
- transplante da medula óssea,
- neutropenia crónica grave (baixa contagem de glóbulos brancos),
- neutropenia em doentes com infecção por VIH,
- mobilização de células progenitoras do sangue periférico (doação de células estaminais do sangue).

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Biograstim

##### Não utilize Biograstim

- 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 Biograstim

- se tem tosse, febre e dificuldade em respirar. Pode ser uma consequência de uma perturbação pulmonar (ver secção “4. Efeitos secundários possíveis”),
- se tem anemia das células falciformes (uma doença hereditária caracterizada por glóbulos vermelhos em forma de foice).
- se apresentar dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro. Pode ser uma consequência de uma perturbação do baço (ver secção “4. Efeitos secundários possíveis”).
- se tem distúrbios específicos do sangue (por ex., síndrome de Kostman, síndrome mielodisplásico, diferentes tipos de leucemias).
- se tem osteoporose. O seu médico pode verificar a sua densidade óssea regularmente.
- se sofre de qualquer outra doença, especialmente se pensa que tem uma infecção.

Se for submetido a uma imagiologia óssea, fale com o seu médico ou enfermeiro e informe-os de que está a fazer tratamento com Biograstim.

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

## **Outros medicamentos e Biograstim**

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

Não utilize Biograstim 24 horas antes ou 24 horas depois da sua quimioterapia.

## **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Biograstim não foi testado em mulheres grávidas. Por esse motivo, o seu médico pode decidir que não deve utilizar este medicamento.

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

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

## **Biograstim contém sorbitol e sódio**

Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de utilizar tomar este medicamento.

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

## **3. Como utilizar Biograstim**

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

### **A dose recomendada é...**

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

### **Biograstim e quimioterapia**

A dose habitual é de 0,5 milhões de unidades internacionais (MUI) por quilograma de peso corporal por dia. Por exemplo, se pesa 60 kg, a sua dose diária vai ser de 30 milhões de unidades internacionais (MUI). Normalmente, a primeira dose de Biograstim é-lhe administrada pelo menos 24 horas depois da sua quimioterapia. O seu tratamento normalmente dura cerca de 14 dias. No entanto, em alguns tipos de doenças poderá ser necessário manter o tratamento durante cerca de um mês.

### **Biograstim e transplante de medula óssea**

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

### **Biograstim e neutropenia crónica grave**

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

### **Biograstim neutropenia em doentes com infecção por VIH**

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

### **Biograstim e mobilização de células progenitoras do sangue periférico**

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

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

### **Modo de administração**

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

### **Se utilizar mais Biograstim do que deveria**

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

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Biograstim**

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

### **Se parar de utilizar Biograstim**

Antes de parar de tomar Biográstimo fale com o seu médico.

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**

- Foram notificadas reações alérgicas tais como erupções na pele, zonas elevadas com comichão e reações alérgicas graves com fraqueza, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar e inchaço da face. Se achar que está a ter este tipo de reação, pare de fazer a sua injeção de Biográstimo e procure ajuda médica imediata.
- Foi relatado um aumento do tamanho do baço e casos de rutura do baço. Alguns casos de rutura do baço foram fatais. É importante contactar com o seu médico imediatamente se sentir **dor na parte superior esquerda do seu abdómen ou uma dor no ombro esquerdo** já que isto poderá estar relacionado com um problema no seu baço.
- Tosse, febre e dificuldades em respirar podem ser sinais de efeitos secundários pulmonares graves, tais como pneumonia e síndrome de dificuldade respiratória aguda, as quais podem ser fatais. Se tiver febre ou qualquer um destes sintomas, contacte o seu médico imediatamente.
- É importante contactar o seu médico imediatamente 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 pouco frequente (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) 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 Anemia das Células Falciformes, informe o seu médico antes de começar a tomar Biográstimo. Alguns doentes com Anemia das Células Falciformes a quem foi administrado filgrastim apresentaram crises falciformes.
- Muito frequentemente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) o filgrastim pode originar dor óssea e muscular em algumas pessoas. Pergunte ao seu médico qual o medicamento que pode tomar para o ajudar a suportar estas dores.

##### **Poderá sentir os seguintes efeitos secundários adicionais:**

###### **Em doentes com cancro**

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

- níveis elevados de algumas enzimas do fígado ou do sangue, níveis elevados de ácido úrico no sangue;
- sensação de enjoo, vômitos;
- dor no peito.

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

- dores de cabeça;

- tosse, dores de garganta;
- prisão de ventre, perda de apetite, diarreia, mucosite que é uma inflamação dolorosa e ulceração das membranas mucosas que revestem o trato digestivo;
- queda de cabelo e pêlos, erupção na pele;
- fadiga, fraqueza generalizada.

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

- dor não especificada.

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

- afeções dos vasos, que podem causar dor, vermelhidão e inchaço nos membros.

*Muito raros* (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

- feridas dolorosas, elevadas, cor de ameixa nos membros e algumas vezes na face e pescoço, com febre (síndrome de Sweet); inflamação dos vasos sanguíneos, muitas vezes com erupção na pele;
- agravamento de condições reumáticas;
- dor ou dificuldade em urinar.

*Desconhecido* (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- rejeição de medula óssea transplantada;
- tensão arterial baixa transitória;
- dor e inchaço das articulações, semelhante a gota.

#### Em doadores normais de células estaminais

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

- aumento dos glóbulos brancos, diminuição das plaquetas no sangue que aumenta o risco de hemorragia ou formação de nódos negras;
- dores de cabeça;

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

- níveis elevados de algumas enzimas do sangue;

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

- níveis elevados de algumas enzimas do fígado; níveis elevados de ácido úrico no sangue;
- agravamento de condições reumáticas.

*Desconhecido* (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- tosse; febre e dificuldade em respirar ou tossir sangue.

#### Em doentes com neutropenia crónica grave

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

- diminuição dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia) que pode causar fraqueza ou falta de ar;
- níveis elevados da glucose no sangue, níveis elevados de algumas enzimas do sangue, níveis elevados de ácido úrico no sangue;
- hemorragia do nariz.

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

- diminuição das plaquetas no sangue que aumenta o risco de hemorragia ou formação de nódos negras;
- dores de cabeça;
- diarreia;
- aumento de volume do fígado;
- queda de cabelo e pêlos; inflamação dos vasos sanguíneos muitas vezes com erupção na pele; dor no local de injeção, erupção na pele;

- perda de cálcio dos ossos, dor nas articulações.

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

- sangue na urina; proteínas na urina.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **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 Biográstimo**

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

Não utilize este medicamento Biográstimo 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 Biográstimo**

- A substância ativa é o filgrastim. Cada ml de solução injetável ou para perfusão contém 60 milhões de unidades internacionais [MUI] (600 micrograma) de filgrastim.  
Biográstimo 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.  
Biográstimo 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 Biográstimo e conteúdo da embalagem**

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

Biográstimo 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**

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm

Alemanha

**Fabricante**

Merckle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
89079 Ulm  
Alemanha

**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 Bioglastim. 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 Bioglastim 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 Bioglastim.
- 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.

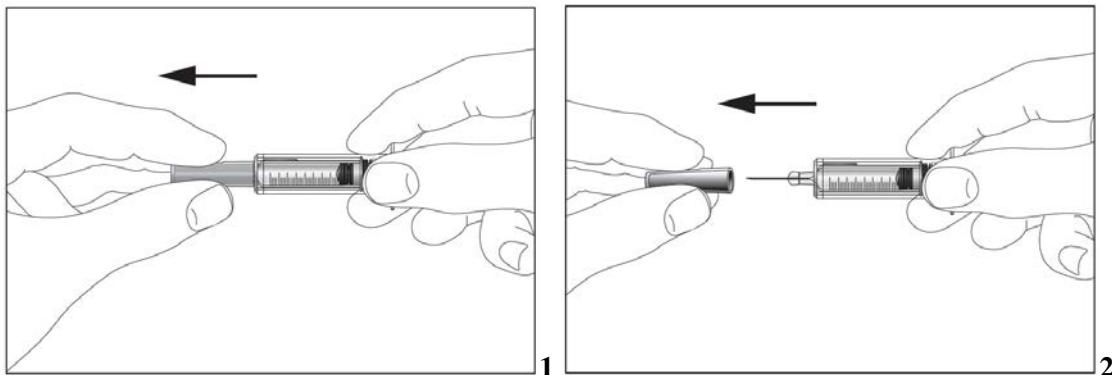
### **O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Bioglastim?**

1. Tente auto-injetar-se aproximadamente à mesma hora todos os dias.
2. Retire a seringa pré-cheia de Bioglastim do frigorífico.
3. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (VAL). Não utilizar se tiver sido ultrapassado o último dia do mês apresentado.
4. Verifique o aspecto de Bioglastim. 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 Bioglastim 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 Bioglastim, e o algodão embebido em álcool e o contentor para seringas).

### **Como preparam a minha injeção de Bioglastim?**

Antes de se injetar Bioglastim 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.

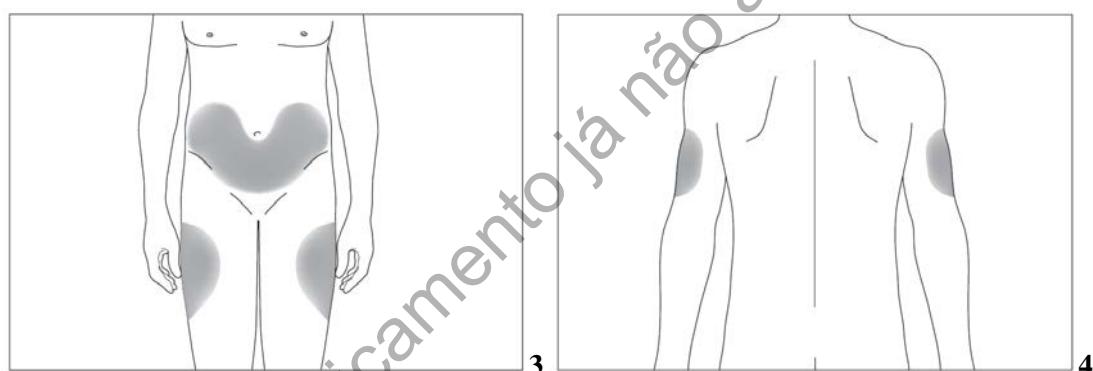


2. Pode detetar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Se houver bolhas de ar, bata suavemente na seringa com os dedos até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. Com a seringa apontada para cima, faça sair o ar da seringa empurrando o êmbolo para cima.
3. A seringa possui uma escala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



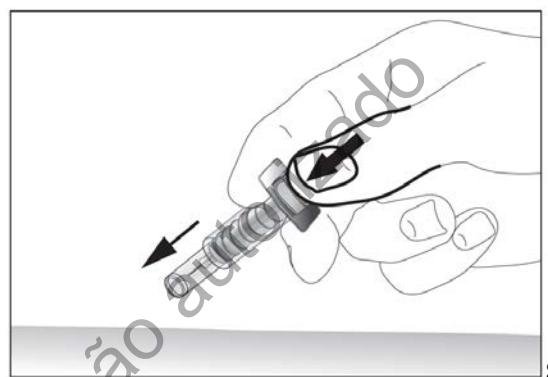
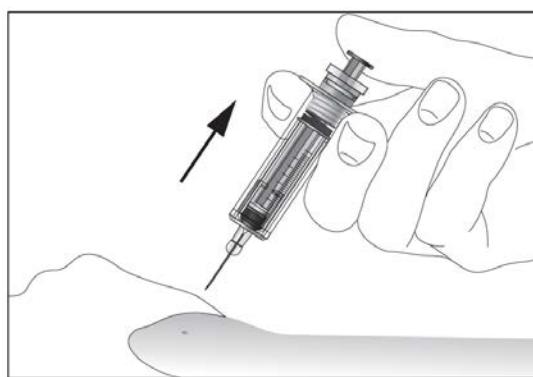
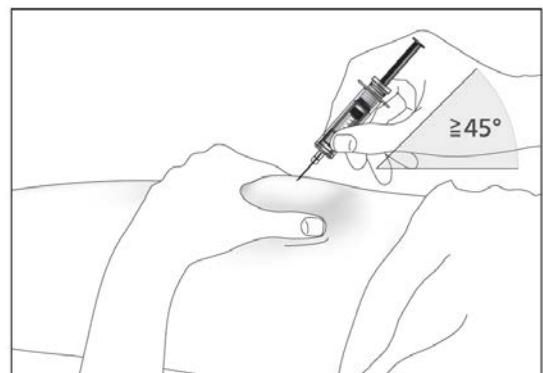
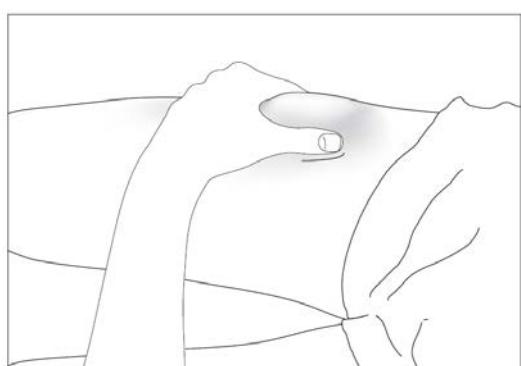
Caso seja outra pessoa a injetá-lo, podem utilizar a parte posterior dos seus braços (ver figura 4).

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 noutro 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 protetor para que não se pique.

7. Utilize cada seringa unicamente para uma injeção. Não utilize qualquer Biograstim que tenha permanecido na seringa.



**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 accidental 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**

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

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

Biograstim 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, Biograstim 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, Biograstim 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.