

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Cada seringa pré-cheia contém 30 MU (equivalente a 300 mcg) de filgrastim em 0,5 ml (0,6 mg/ml).

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

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

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

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução contém 0,04 mg de polissorbato 80 (E433) e 50 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão

Solução límpida, incolor ou ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zefylti 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 mieloide crónica e das síndromes mielodisplásicas), bem como na redução da duração da neutropenia em doentes sob terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea que se considerem estar sob um risco acrescido de desenvolver neutropenia grave prolongada.

A segurança e a eficácia de Zefylti são semelhantes nos adultos e nas crianças a receber quimioterapia citotóxica.

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Quimioterapia citotóxica estabelecida

Posologia

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

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

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

Modo de administração

Filgrastim pode ser administrado por injeção subcutânea diária ou, em alternativa, por perfusão intravenosa diária diluído em glucose a 5% durante 30 minutos (ver secção 6.6). A utilização subcutânea é a via preferencial na maioria dos casos. Existe alguma evidência proveniente de um estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. Não é clara a relevância clínica deste acontecimento para a administração de doses múltiplas. A escolha da via de administração deve depender das características clínicas particulares de cada doente.

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

Posologia

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

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

Tabela 1: Dose diária de filgrastim em relação à resposta neutrofílica

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

Modo de administração

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

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

Posologia

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

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

Modo de administração

Filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia:

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

Filgrastim para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora:

Filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

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

Posologia

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

Modo de administração

Filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Posologia

Neutropenia congénita

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

Neutropenia idiopática ou cíclica

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

Ajuste da dose

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

Modo de administração

Neutropenia congénita, idiopática ou cíclica:

Filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com infeção por VIH

Posologia

Para reverter a neutropenia

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

Num pequeno número de doentes (< 10%) foram necessárias doses de até 1 MU (10 mcg)/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 MU (300 mcg)/dia. Podem ser necessários outros ajustes da posologia, dependendo da CAN do doente, para manter a contagem dos neutrófilos $> 2 \times 10^9/l$. Em ensaios clínicos, foram necessárias doses de 30 MU (300 mcg)/dia administradas de 1 a 7 dias por semana para manter a $CAN > 2 \times 10^9/l$, sendo a mediana da frequência das administrações de 3 dias por semana. Pode ser necessária uma administração de longo prazo para manter a $CAN > 2 \times 10^9/l$.

Modo de administração

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

Utilização pediátrica na NCG e nas neoplasias

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Advertências e precauções especiais em todas as indicações

Hipersensibilidade

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

Reações adversas pulmonares

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

Glomerulonefrite

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

Síndrome de extravasamento capilar

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

Esplenomegalia e rutura esplénica

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

Crescimento celular maligno

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

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crónica

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

Leucemia mieloide aguda

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

Trombocitopenia

Foram notificados casos de trombocitopenia em doentes a receber filgrastim. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas cuidadosamente, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve ter-se em consideração a descontinuação temporária ou a redução da dose de filgrastim em doentes com neutropenia crónica grave que desenvolvam trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100 x 10⁹/l).

Leucocitose

Observaram-se contagens de glóbulos brancos, iguais ou superiores a 100 x 10⁹/l em menos de 5% dos doentes com cancro que receberam filgrastim em doses superiores a 0,3 MU/kg/dia (3 mcg/kg/dia).

Não foram notificados quaisquer efeitos indesejáveis diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. No entanto, devido aos potenciais riscos associados com a leucocitose grave, deve realizar-se uma contagem de glóbulos brancos em intervalos regulares durante a terapêutica com filgrastim. Se o número de leucócitos exceder $50 \times 10^9/l$ após o limiar esperado, a administração do filgrastim deve ser interrompida imediatamente. Na administração para a mobilização de CPSP, deve descontinuar-se ou reduzir a dose de filgrastim se a contagem de leucócitos for $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenicidade

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

Aortite

Foi sinalizada aortite após a administração de G-CSF em indivíduos saudáveis e em doentes com cancro. Os sintomas observados incluem febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores de inflamação (por exemplo, proteína C reativa e contagens de glóbulos brancos). Na maioria dos casos, a aortite foi diagnosticada por TAC e geralmente resolvida após a suspensão do G-CSF (ver também secção 4.8).

Advertências e precauções especiais associadas a comorbilidades

Precauções especiais no traço falciforme e na anemia falciforme

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

Osteoporose

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

Precauções especiais em doentes com cancro

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

Riscos associados ao aumento das doses de quimioterapia

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

Efeito da quimioterapia nos eritrócitos e trombócitos

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

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

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

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

Outras precauções especiais

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

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

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

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

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização de CPSP

Mobilização

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

Exposição anterior a agentes citotóxicos

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

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades particulares em relação ao conjunto de células progenitoras hematopoiéticas e poderão afetar negativamente a mobilização de células progenitoras. Os agentes como o melfalano, carmustina (BCNU) e carboplatina, quando administrados durante períodos de tempo prolongados antes das tentativas de mobilização de células progenitoras poderão reduzir o rendimento das mesmas. Contudo, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU juntamente com filgrastim demonstrou ser eficaz para a mobilização de células progenitoras. Quando se tem em vista um transplante de CPSP, é aconselhável planear o procedimento de mobilização de células estaminais cedo no decorrer do tratamento do doente. Deve prestar-se particular atenção ao número de células progenitoras mobilizadas nos referidos doentes antes da administração de

quimioterapia em doses elevadas. Se os rendimentos não forem adequados, conforme medidos pelos critérios acima, devem considerar-se formas alternativas de tratamento que não requerem suporte com células progenitoras.

Avaliação dos rendimentos de células progenitoras

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

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

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

Precauções especiais em dadores normais submetidos a mobilização de CPSP

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

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

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

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

Se for necessária mais do que uma leucaférese, deve prestar-se particular atenção aos dadores com plaquetas < 100 x 10⁹/l antes da leucaférese; em geral, a aférese não deve ser efetuada se as plaquetas < 75 x 10⁹/l.

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

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

Precauções especiais em recetores de CPSPs alogénicas mobilizadas com filgrastim

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

Precauções especiais em doentes com NCG

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

Hemograma

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

Transformação em leucemia ou em síndrome mielodisplásica

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

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

Outras precauções especiais

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

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

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

Precauções especiais em doentes com infeção por VIH

Hemograma

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

Risco associado ao aumento das doses dos medicamentos mielossupressores

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

Infeções e doenças malignas causadoras de mielossupressão

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

Excipientes

Sorbitol(E420)

Zefylti contém sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose (IHF) não devem utilizar este medicamento, exceto se estritamente necessário.

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

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

Sódio

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

Polissorbato 80 (E433)

Este medicamento contém 0,02 mg de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia. O polissorbato pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de filgrastim quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia citotóxica mielossupressora. 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 citocinas.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Observou-se um aumento

da incidência de perda do embrião no coelho com múltiplas elevações da exposição clínica e na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Existem relatos na literatura nos quais foi demonstrada a passagem transplacentária de filgrastim em mulheres grávidas.

Filgrastim não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de filgrastim sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Poderão ocorrer tonturas após a administração do filgrastim (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

Resumo tabelado das reações adversas

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

Tabela 2: Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10000, < 1/1000)
Infeções e infestações		Sepsia Bronquite Infecção do trato respiratório superior Infecção do trato urinário		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia ^c	Esplenomegalia ^a Diminuição da hemoglobina ^c	Leucocitose ^a	Rutura esplênica ^a Anemia falciforme com crises Hematopoese extramedular
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade Hipersensibilidade ao medicamento ^a Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro ^b	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite ^c Aumento da desidrogenase láctica sérica	Hiperuricemia Aumento do ácido úrico sérico	Diminuição da glicemia Pseudogota ^a (condrocalcinose; pirofosfato) Perturbações do volume de líquido
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^a	Tonturas Hipoestesia Parestesia		
Vasculopatias		Hipertensão Hipotensão	Doença veno-oclusiva ^d	Síndrome de extravasamento capilar ^a Aortite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemoptise Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^{a,c} Epistaxe	Síndrome de dificuldade respiratória aguda ^a Insuficiência respiratória ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Doença pulmonar intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^{a,e} Vômitos ^{a,e} Náuseas ^a	Dor oral Obstipação ^c		

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10000, < 1/1000)
Afeções hepatobiliares		Hepatomegalia Aumento da fosfatase alcalina sérica	Aumento da aspartato aminotransferase Aumento da gamaglutamiltransferase	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Erupção cutânea maculopapular	Vasculite cutânea ^a Síndrome de <i>Sweets</i> (dermatose neutrofílica febril aguda)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética ^{a c}	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação da artrite reumatoide
Doenças renais e urinárias		Disúria Hematúria	Proteinúria	Glomerulonefrite Anomalia na urina
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^a Inflamação das mucosas ^a Pirexia	Dor torácica ^a Dor ^a Astenia ^a Mal-estar geral ^c Edema periférico ^c	Reação no local de injeção	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação à transfusão ^c		

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

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

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

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

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

Acontecimentos adversos pulmonares

Em ensaios clínicos e no contexto pós-comercialização, foram notificadas reações adversas

pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar, alguns destes casos tiveram como consequência insuficiência respiratória ou a síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), que pode ser fatal (ver secção 4.4).

Esplenomegalia e rutura esplénica

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

Síndrome de extravasamento capilar

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

Vasculite cutânea

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

Leucocitose

Foi observada leucocitose (leucócitos $> 50 \times 10^9/l$) em 41% dos dadores normais e trombocitopenia transitória (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) após a administração do filgrastim e leucaférese em 35% dos dadores (ver secção 4.4).

Síndrome de Sweet

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

Pseudogota (condrocalcinose; pirofosfato)

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

DEvH

Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes a receber G-CSF após transplante alogénico da medula óssea (ver secção 4.4 e 5.1).

População pediátrica

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

Os dados existentes não são suficientes para avaliar em maior profundidade a utilização de filgrastim em doentes pediátricos.

Outras populações especiais

Utilização em idosos

De um modo geral, não foram observadas diferenças entre indivíduos acima dos 65 anos de idade e

jovens adultos (> 18 anos de idade) a receber quimioterapia citotóxica, e a prática clínica não identificou diferenças nas respostas entre doentes idosos e adultos mais jovens. Os dados disponíveis não são suficientes para avaliar o uso do filgrastim, em indivíduos idosos, para outras indicações aprovadas.

Doentes pediátricos com NCG

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Zeflyti 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. Filgrastim contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) provoca, num espaço de vinte e quatro 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 equimiotática. Após a suspensão do tratamento com filgrastim, o número de neutrófilos circulantes diminui em 50% no espaço de 1 a 2 dias e para valores normais no espaço de 1 a 7 dias.

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

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

transfusões de plaquetas.

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

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

Tabela 3: Risco relativo (IC de 95%) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea

Risco relativo (IC de 95%) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea					
Publicação	Período do estudo	N	DEvH de grau agudo II - IV	DEvH crónica	MRT
Meta-análise (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudo retrospectivo europeu (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudo retrospectivo internacional (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a A análise inclui estudos que envolveram transplante de medula óssea durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF (fator estimulante de colónias de granulócitos-macrófagos)

^b A análise inclui doentes que receberam transplante de medula óssea durante este período.

Utilização de filgrastim para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis antes do transplante alogénico de CPSP.

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O filgrastim foi estudado em estudos de toxicidade de dose repetida até 1 ano de duração que revelaram alterações atribuíveis às ações farmacológicas esperadas, incluindo aumento de leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiese extramedular e aumento do baço. Todas estas alterações reverteram após a interrupção do tratamento.

Os efeitos do filgrastim no desenvolvimento pré-natal foram estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa (80 mcg/kg/dia) de filgrastim em coelhos durante o período de organogénese foi matematicamente tóxica e aumentou os abortos espontâneos, e observou-se perda após a implantação, e uma diminuição da média de nados vivos por ninhada e do peso fetal.

Com base em dados comunicados com outro produto de filgrastim semelhante ao medicamento de referência, foram observados resultados comparáveis e um aumento de malformações fetais com 100 mcg/kg/dia, uma dose tóxica materna que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 50 – 90 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica de 5 mcg/kg/dia. O nível de efeito adverso não observado (NOEL) para a toxicidade embriofetal neste estudo foi de 10 mcg/kg/dia, o que corresponde a uma exposição sistémica de aproximadamente 3-5 vezes a exposição observada em doentes tratados com a dose clínica.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio
Sorbitol (E420)
Polissorbato 80 (E433)
Água para preparações injetáveis
Gás de azoto

6.2 Incompatibilidades

Zefylti não deve ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).

Filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de plástico ou de vidro exceto se for diluído em solução de glucose a 50 mg/ml (5%) (ver secção 6.6).

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

A estabilidade físico-química 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 e transportar refrigerado (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar a seringa pré-cheia na embalagem para proteger da luz.

Dentro do seu prazo de validade, e para a utilização em ambulatório, o doente pode remover o produto do frigorífico e conservá-lo à temperatura ambiente (não acima de 25 °C) durante um único período máximo de 72 horas. No fim deste período o produto não deve ser novamente refrigerado e deve ser eliminado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringas pré-cheias de vidro Tipo I com uma agulha de aço inoxidável na ponta, permanentemente instalada e com marcações impressas para graduações de 0,1 ml até 1 ml (graduações maiores de 0,1 ml e graduações menores de 0,025 ml até 1 ml).

Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Zefylti está disponível em embalagens contendo 1 e 5 seringas pré-cheias (1 embalagem de 5), com ou sem uma proteção de segurança da agulha

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Zefylti não contém conservantes. Devido ao possível risco de contaminação, Zefylti seringas pré-cheias destinam-se apenas a administração única.

Diluição antes da administração (opcional)

Se necessário, Zefylti pode ser diluído em glucose a 5%.

Nunca diluir para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU/ml (2 mcg/ml).

Para doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 mcg) 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 MU (300 mcg) devem ser administradas com 0,2 ml de solução de albumina humana Ph. Eur. a 200 mg/ml (20%).

Quando diluído em glucose a 5%, Zefylti é compatível com vidro e polipropileno.

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

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

êmbolo, remova a seringa do doente. A proteção de segurança da agulha irá cobrir a agulha quando libertar o êmbolo.

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

A seringa pré-cheia sem proteção de segurança da agulha deve ser administrada sob a supervisão de um médico.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/01, Cakovice,
19600, Praga,
República Checa

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

EU/1/24/1899/001
EU/1/24/1899/002
EU/1/24/1899/003
EU/1/24/1899/004
EU/1/24/1899/005
EU/1/24/1899/006
EU/1/24/1899/007
EU/1/24/1899/008

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

Data da primeira autorização: 12 February 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, Sangareddy District,
Telangana, Hyderabad – 502329
India

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

APL Swift Services Malta Ltd. HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

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

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

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 30 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Acetato de sódio, polissorbato 80, sorbitol (E420), gás de azoto e água para preparações injetáveis.
Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para injeção ou paraperfusão

1 seringa pré-cheia com proteção de segurança da agulha.
5 seringas pré-cheias com proteção de segurança da agulha.
1 seringa pré-cheia sem proteção de segurança da agulha.
5 seringas pré-cheias sem proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado. Não congelar.
Conservar a seringa pré-cheia na embalagem para proteger da luz.

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

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

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Praga,
República Checa

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

EU/1/24/1899/001
EU/1/24/1899/002
EU/1/24/1899/003
EU/1/24/1899/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zefylti 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

SERINGA PRÉ-CHEIA COM PROTEÇÃO PARA A AGULHA

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

Zefylti 30 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão
filgrastim
Uso SC ou IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

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

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

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

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 48 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Acetato de sódio, polissorbato 80, sorbitol (E420), gás de azoto e água para preparações injetáveis.
Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável ou para perfusão

1 seringa pré-cheia com proteção de segurança da agulha.
5 seringas pré-cheias com proteção de segurança da agulha.
1 seringa pré-cheia sem proteção de segurança da agulha.
5 seringas pré-cheias sem proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado. Não congelar.
Conservar a seringa pré-cheia na embalagem para proteger da luz.

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

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

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Praga,
República Checa

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

EU/1/24/1899/005
EU/1/24/1899/006
EU/1/24/1899/007
EU/1/24/1899/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zefylti 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

SERINGA PRÉ-CHEIA COM PROTEÇÃO PARA A AGULHA

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

Zefylti 48 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão
filgrastim
Uso SC ou IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Zefylti e para que é utilizado

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

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

Zefylti pode ser utilizado

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Zefylti

Não utilize Zefylti

- 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 Zefylti.

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

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

Informe o seu médico imediatamente durante o tratamento com Zefylti, se:

- tiver sinais súbitos de alergia, tais como erupção na pele, comichão ou urticária na pele, inchaço da cara, lábios, língua ou outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar, pois estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (hipersensibilidade).
- tiver inchaço na cara ou tornozelos, sangue na urina ou urina de cor acastanhada ou se notar que está a urinar menos do que é habitual (glomerulonefrite).
- tiver uma dor de barriga (abdominal) na zona superior esquerda, dor abaixo da caixa torácica ou na extremidade do seu ombro esquerdo [estes podem ser sintomas de um aumento do baço (esplenomegalia) ou uma possível rutura do baço].
- observar hemorragias ou nódos negros fora do normal [estes podem ser sintomas de uma diminuição do número de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia) com uma redução da capacidade do seu sangue para coagular].

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

Perda de resposta ao filgrastim

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

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

Se for um doente com neutropenia crónica grave, pode estar em risco de desenvolver cancro do sangue [leucemia, síndrome mielodisplásica (SMD)]. Deve falar com o seu médico sobre os riscos de desenvolver cancro do sangue e qual o exame que deve ser efetuado. Se desenvolveu ou se é provável que desenvolva cancro do sangue, não deve utilizar Zefylti, exceto se instruído pelo seu médico.

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

Tome especial cuidado com outros medicamentos que estimulam os glóbulos brancos

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

Outros medicamentos e Zefylti

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

Gravidez e amamentação

Zefylti não foi testado em mulheres grávidas ou a amamentar.

Zefylti não é recomendado durante a gravidez.

É importante informar o seu médico se:

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

Se ficar grávida durante o tratamento com Zefylti, informe o seu médico. A menos que o seu médico lhe dê instruções em contrário, tem de interromper a amamentação se estiver a utilizar Zefylti.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zefylti pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas..Este medicamento poderá causar tonturas. É aconselhável aguardar e ver como se sente depois de utilizar Zefylti e antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Zefylti contém sódio

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

Zefylti contém polissorbato 80 (E433)

Este medicamento contém 0,02 mg de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia. O polissorbato pode causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem conhecimento de alguma alergia.

Zefylti contém sorbitol (E420)

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada ml.

O sorbitol (E240) é uma fonte de frutose. Se tiver (ou o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não pode (ou o seu filho não pode) receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem processar a frutose, o que pode causar efeitos indesejáveis graves.

Tem de informar o seu médico antes de receber este medicamento, se tiver (ou o seu filho tiver) IHF ou se o seu filho já não conseguir ingerir alimentos ou bebidas doces porque fica mal disposto, vomita ou tem efeitos desagradáveis como sensação de enfiamento, câibras no estômago ou diarreia.

3. Como utilizar Zefylti

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

Como é administrado Zefylti e quanto devo utilizar?

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

Doentes submetidos a transplante de medula óssea após quimioterapia:

Normalmente, irá receber a sua primeira dose de Zefylti, pelo menos, 24 horas após a sua

quimioterapia e, pelo menos, 24 horas após receber o transplante de medula óssea.

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

Durante quanto tempo vou utilizar Zefylti?

Vai ter de utilizar Zefylti até a sua contagem de glóbulos brancos estar normal. Serão efetuadas análises ao sangue regularmente para monitorizar o número de glóbulos brancos no seu organismo. O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo vai precisar de utilizar Zefylti.

Utilização em crianças

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

Se utilizar mais Zefylti do que deveria

Não aumente a dose que o seu médico lhe receitou. Se utilizar mais do que deveria, contacte o seu médico o mais cedo possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Zefylti

Se falhou a administração de uma injeção ou tiver administrado pouco medicamento, contacte o seu médico assim que possível. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma injeção que se esqueceu de tomar. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Informe imediatamente o seu médico durante o tratamento:

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

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

- se tiver uma combinação de quaisquer dos seguintes sintomas:
 - febre ou arrepios ou sensação de muito frio, pulsação acelerada, confusão ou

desorientação, falta de ar, dor extrema ou desconforto e pele suada e pegajosa.

Podem ser sintomas de uma doença chamada “sepsia” (também chamada “envenenamento do sangue”), uma infecção grave com uma resposta inflamatória generalizada que pode pôr em risco a vida e que necessita de assistência médica urgente.

- se tiver dor de barriga (abdómen) na zona superior esquerda, dor por baixo das costelas do lado esquerdo ou na extremidade do ombro esquerdo, pois pode ter um problema com o seu baço [aumento do volume do baço (esplenomegalia) ou rutura do baço].
- se estiver a ser tratado devido a neutropenia crónica grave e se tiver sangue na sua urina (hematúria). O seu médico pode pedir regularmente análises à sua urina se tiver este efeito indesejável ou se aparecerem proteínas na sua urina (proteinúria).

Um efeito indesejável frequente de filgrastim é a dor nos músculos ou ossos (dor musculoesquelética), que pode ser aliviada através da toma de medicamentos para o alívio da dor (analgésicos). Em doentes que estejam a fazer transplantes de células estaminais ou de medula óssea, pode ocorrer doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) – é uma reação das células dadoras contra o doente ao receber o transplante; os sinais e sintomas incluem erupção na pele nas palmas da mão ou plantas do pé e úlceras e aftas na sua boca, intestinos, fígado, pele ou nos seus olhos, pulmões, vagina e articulações.

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

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

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

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

- inflamação dos pulmões (bronquite)
- infeção do trato respiratório superior
- infeção do trato urinário
- diminuição do apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- tonturas
- diminuição da sensibilidade, especialmente na pele (hipoestesia)
- formigueiros ou dormência das mãos ou pés (parestesia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial alta (hipertensão)
- tosse
- tosse com sangue (hemoptise)
- dor na boca e garganta (dor orofaríngea)
- sangramento do nariz (epistaxe)
- prisão de ventre
- dor oral
- aumento do volume do fígado (hepatomegalia)

- erupção na pele
- vermelhidão da pele (eritema)
- espasmos musculares
- dor ao urinar (disúria)
- dor no peito
- dor
- fraqueza generalizada (astenia)
- sensação de mal-estar generalizado
- inchaço das mãos e pés (edema periférico)
- aumento de determinadas enzimas do sangue
- alterações na bioquímica do sangue
- reação à transfusão

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

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

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- dor forte nos ossos, peito, intestinos ou articulações (anemia falciforme com crises)
- reação alérgica súbita que coloca a vida em risco (reação anafilática)
- dor e inchaço das articulações, semelhante à gota (pseudogota)
- uma alteração da forma como o seu organismo regula os líquidos do corpo e que pode resultar em inchaço (perturbações do volume de líquido)
- inflamação dos vasos sanguíneos da pele (vasculite cutânea)
- lesões dolorosas, arroxeadas, com relevo nos membros e por vezes na face e no pescoço acompanhadas de febre (síndrome de *Sweet*)
- agravamento da artrite reumatoide
- alteração invulgar na urina
- diminuição da densidade óssea
- inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2
- produção de células sanguíneas fora da medula óssea (hematopoese extramedular)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

medicamento.

5. Como conservar Zefylti

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 EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C). Não congelar. Conservar a seringa pré-cheia na embalagem para proteger da luz.

Dentro do seu prazo de validade, e para a utilização em ambulatório, o doente pode remover o produto do frigorífico e conservá-lo à temperatura ambiente (não acima de 25°C) durante um único período máximo de 72 horas. No fim deste período o produto não deve ser novamente refrigerado e deve ser eliminado.

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 Zefylti

- Zefylti 30 MU/0,5 ml Solução injetável ou para perfusão: cada seringa pré-cheia contém 30 milhões de unidades (MU), 300 mcg de filgrastim em 0,5 ml (correspondente a 0,6 mg/ml).
- Zefylti 48 MU/0,5 ml Solução injetável ou para perfusão: cada seringa pré-cheia contém 48 milhões de unidades (MU), 480 mcg de filgrastim em 0,5 ml (correspondente a 0,96 mg/ml).
- Os outros componentes são acetato de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 (E433), gás de azoto e água para preparações injetáveis. Consultar a secção 2 “Zefylti contém sorbitol (E420), polissorbato 80 (E433) e sódio”.

Qual o aspeto de Zefylti e conteúdo da embalagem

Zefylti é uma solução injetável ou para perfusão límpida, incolor ou ligeiramente amarelada, numa seringa pré-cheia de vidro com uma agulha para injeção (aço inoxidável) com proteção para a agulha e sem proteção de segurança para a agulha.

Zefylti está disponível em embalagens de 1 e 5 seringas pré-cheias (com proteção para a agulha e sem proteção de segurança da agulha).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Praga,
República Checa

Fabricante

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate, Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000

Malta

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

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA

Tel/Tél: +32 24753540

България

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Česká republika

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Danmark

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG

Phone: + 49 895589090

Eesti

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Ελλάδα

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

España

Aurovitas Spain, S.A.U.

Tel: +34 91 630 86 45

France

ARROW GENERIQUES

Phone: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Ireland

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Ísland

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Lietuva

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA

Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Malta

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Nederland

Aurobindo Pharma B.V.

Phone: +31 35 542 99 33

Norge

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Österreich

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

Phone: +48 22 311 20 00

Portugal

Generis Farmaceutica S. A

Phone: +351 21 4967120

România

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Slovenija

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Slovenská republika

Curateq Biologics s.r.o.

Phone: +420220990139

info@curateqbiologics.eu

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Phone: +39 02 9639 2601

Κύπρος

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Latvija

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Suomi/Finland

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Sverige

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Este folheto foi revisto pela última vez em 09/2025

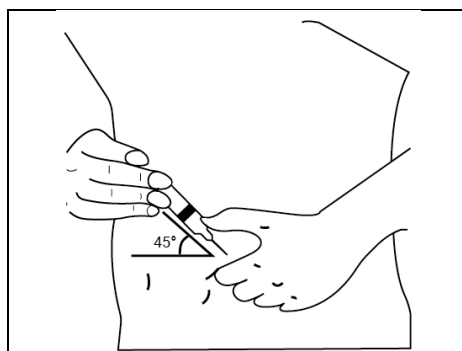
Outras fontes de informação

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

Instruções para autoinjeção

Esta secção contém informação sobre como administrar a si próprio uma injeção de Zefylti. **É importante que não tente administrar a si próprio a injeção a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro.** Zefylti é fornecido com uma proteção de segurança para a agulha e o seu médico ou enfermeiro poderão explicar como utilizar. Se tiver dúvidas sobre como se autoinjetar ou quaisquer outras questões informe-se com o seu médico ou enfermeiro.

1. Lave bem as mãos.
2. Retire a seringa da embalagem e retire a cobertura de proteção da agulha. As seringas apresentam anéis de graduação com relevo, para permitir a utilização parcial, caso seja necessário. Cada anel de graduação corresponde a um volume de 0,025 ml. Caso a utilização parcial de uma seringa seja necessária, remover a solução que não irá ser utilizada antes da injeção.
3. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (EXP). Não utilizar se tiver sido ultrapassado o último dia do mês apresentado.
4. Verifique o aspeto de Zefylti. Deve ser um líquido límpido e incolor. Se detetar descoloração, turvação ou partículas, não o deve utilizar.
5. Desinfete o local de injeção utilizando a compressa com álcool.
6. Faça uma prega de pele, prendendo a pele entre o polegar e o indicador.
7. Insira a agulha na dobra da pele com uma ação rápida e firme.



8. Mantendo a pele comprimida, pressione o êmbolo lenta e uniformemente até que toda a dose tenha sido administrada e o êmbolo não possa mais ser pressionado. Não libere a pressão no êmbolo.
9. Após injetar o líquido, retire a seringa da pele enquanto mantém a pressão no êmbolo e depois solte a pele.
10. Solte o êmbolo. A proteção de segurança para a agulha cobre automaticamente a agulha.
11. Descarte qualquer produto não utilizado ou resíduos. Utilize cada seringa apenas para uma injeção.

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

A solução deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções límpidas isentas de partículas. Antes de utilizar, inspecione a seringa e use-a apenas se estiver íntegra e não apresentar ranhuras ou qualquer sinal de deterioração, se a proteção para a agulha estiver intacta e devidamente fixada e se a agulha não estiver exposta/dobrada.

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

As seringas de Zefylti destinam-se apenas a utilização única.

Diluição antes da administração (opcional)

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

Nunca diluir para perfazer uma concentração final <0,2 MU/ml (2 µg/ml).

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

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

Quando diluído em glucose a 50 mg/ml (5%), filgrastim é compatível com vidro e polipropileno.

Após a diluição: A estabilidade físico-química para utilização da solução diluída para perfusão foi 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.

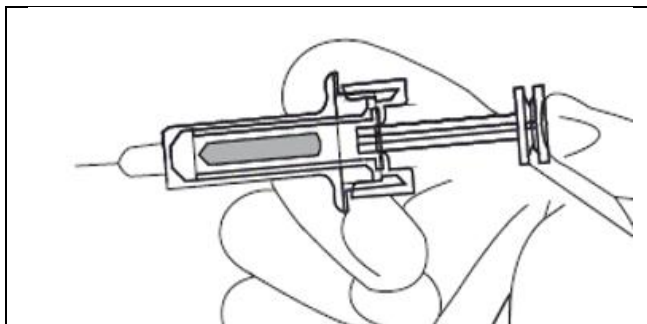
Utilização da seringa pré-cheia com uma Proteção Passiva de Segurança da Agulha

A seringa pré-cheia possui uma Proteção Passiva de Segurança da Agulha para evitar acidentes com a agulha.

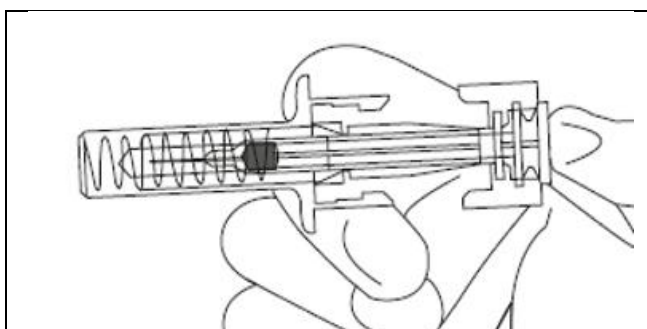
Ao manusear a seringa pré-cheia, mantenha as mãos atrás da agulha.

1. Administrar a dose de acordo com a técnica descrita acima.

2. Prima o êmbolo, enquanto agarra o rebordo da seringa para os dedos, até ter sido administrada a dose completa. A proteção da agulha SÓ é ativada se tiver sido administrada a dose COMPLETA.



3. Remova a seringa da pele, solte o êmbolo e deixe a agulha subir até que toda a agulha esteja protegida e travada no lugar.



Eliminação

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