

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nivestim 12 MU/0,2 ml solução injetável ou para perfusão
Nivestim 30 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão
Nivestim 48 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nivestim 12 MU/0,2 ml solução injetável ou para perfusão

Cada ml da solução injetável ou para perfusão contém 60 milhões de unidades (MU) (600 microgramas [μg]) de filgrastim*

Cada seringa pré-cheia contém 12 milhões de unidades (MU) (120 microgramas [μg]) de filgrastim em 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão

Cada ml da solução injetável ou para perfusão contém 60 milhões de unidades (MU) (600 microgramas [μg]) de filgrastim*

Cada seringa pré-cheia contém 30 milhões de unidades (MU) (300 microgramas [μg]) de filgrastim em 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão

Cada ml da solução injetável ou para perfusão contém 96 milhões de unidades (MU) (960 microgramas [μg]) de filgrastim*

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

* Fator metionil recombinante de estimulação das colónias de granulócitos humanos (G-CSF) é produzido por tecnologia recombinante do ADN na *Escherichia coli* (BL21).

Excipiente com efeito conhecido:

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão (injeção/perfusão),

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Filgrastim está 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 da síndrome mielodisplásica (SMD), bem como na redução da duração da neutropenia em doentes em tratamento com terapêutica mieloablativa seguida de transplante de

medula óssea que se considerem estar sob um risco acrescido de desenvolver neutropenia grave prolongada.

A segurança e a eficácia do filgrastim são semelhantes nos adultos e nas crianças a receber quimioterapia citotóxica.

Filgrastim está 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) $< 0,5 \times 10^9/L$, e antecedentes de infeções graves ou recorrentes, a administração prolongada do filgrastim está indicada para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e a duração de sintomas relacionados com infeções.

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Quimioterapia citotóxica estabelecida

Posologia

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

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

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

Modo de administração

O filgrastim pode ser administrado por injeção subcutânea diária, ou por perfusão intravenosa diária, diluído em solução de glucose a 5% e administrada durante 30 minutos (ver secção 6.6). Na maior parte dos casos prefere-se a via subcutânea. Existe alguma evidência proveniente de um estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. Não é clara a relevância clínica deste acontecimento para a administração de doses múltiplas. A importância clínica deste facto para a administração de doses múltiplas é ainda indeterminada. 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 de filgrastim recomendada é 1,0 MU (10 µg)/kg/dia. A primeira dose de filgrastim deve ser administrada pelo menos 24 horas depois da quimioterapia citotóxica e pelo menos 24 horas após perfusão da medula óssea.

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

| Contagem de neutrófilos | Ajuste da dose de filgrastim |
|---|---------------------------------------|
| > 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 dias consecutivos | Reduzir para 0,5 MU (5 µg)/kg/dia |
| Depois, se a CAN se mantiver > 1,0 x 10 ⁹ /L durante mais de 3 dias consecutivos | Suspender o tratamento com filgrastim |
| Se a CAN diminuir para < 1,0 x 10 ⁹ /L, durante o período de tratamento, a dose de filgrastim deve ser reescalada de acordo com os passos acima descritos. | |

CAN = contagem absoluta de neutrófilos

Modo de administração

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

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

Posologia

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado isoladamente é 1,0 MU (10 µg)/kg/dia durante 5 a 7 dias consecutivos. Esquema de leucaferese: uma ou duas leucafereses nos dias 5 e 6 são em geral suficientes. Noutras circunstâncias, pode ser necessário leucaferese adicional. A administração do filgrastim deve continuar até ao dia da última leucaferese.

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP, após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MU (5 µg)/kg/dia, desde o primeiro dia após o termo da quimioterapia até que o limiar neutrofílico esperado tenha sido ultrapassado e a contagem de neutrófilos esteja dentro dos valores normais. Deve efetuar-se a leucaferese durante o período em que a CAN sobe de <0,5 x 10⁹/L a > 5,0 x 10⁹/L. Para doentes que não foram submetidos a quimioterapia intensiva prévia, uma leucaferese é habitualmente suficiente. Noutras situações é recomendado leucaferese adicional.

Modo de administração

Filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia:

O filgrastim pode ser administrado por perfusão subcutânea contínua durante 24 horas ou por injeção subcutânea. Para perfusão, o filgrastim deve ser diluído em 20 ml de solução 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 CPSP em dadores saudáveis antes do transplante alogénico de CPSP

Posologia

Para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis, o filgrastim deve ser administrado na dose de 1,0 MU (10 µg)/kg/dia, durante 4 a 5 dias consecutivos. A leucaferese deve ser efetuada no dia 5 e, se necessário, continuada até ao dia 6 com o objetivo de recolher 4×10^6 CD34⁺ células/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 µg)/kg/dia, em dose única ou em doses múltiplas.

Neutropenia idiopática ou cíclica: a dose inicial recomendada é 0,5 MU (5 µg) /kg/dia, em dose única ou em doses múltiplas.

Ajuste de dose: o filgrastim deve ser administrado diariamente por injeção subcutânea, até atingir e manter a contagem de neutrófilos acima de $1,5 \times 10^9/L$. Quando a resposta é alcançada, deve estabelecer-se a dose mínima eficaz para manter este nível. A administração diária prolongada é necessária para manter uma contagem de neutrófilos adequada. Após uma a duas semanas de tratamento, a dose inicial pode ser duplicada ou passar para metade, dependendo da resposta do doente. Subsequentemente, a dose deve ser ajustada individualmente a cada 1 – 2 semanas para manter a contagem média de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ e $10 \times 10^9/L$. Em doentes que apresentam infeções graves, deve ser estabelecido um esquema mais rápido de escalonamento de doses. Em ensaios clínicos, 97% dos doentes que responderam, apresentaram uma resposta completa com doses ≤ 24 µg/kg/dia. Não foi estabelecida a segurança da administração prolongada de filgrastim em doses superiores a 24 µg/kg/dia nos 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 0,1 MU (1 µg)/kg/dia, com titulação da dose até ao máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/dia, até que seja alcançada e mantida uma contagem normal de neutrófilos ($CAN > 2,0 \times 10^9/L$). Em ensaios clínicos, > 90% dos doentes responderam a estas doses, sendo que a mediana do número de dias para a reversão da neutropenia foi de 2 dias.

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

Para manter uma contagem normal de neutrófilos:

Quando se atingir a reversão da neutropenia, deve estabelecer-se a dose mínima eficaz para manter uma contagem normal de neutrófilos. Recomenda-se, como ajuste de dose inicial, administrar em dias alternados 30 MU (300 µg)/dia. Os valores da CAN dos doentes podem determinar que seja necessário

reajustar a dose, com o objetivo de manter a contagem dos neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/L$. Em ensaios clínicos foram necessárias doses de 30 MU (300 μg)/dia administradas, 1 a 7 dias por semana para manter a CAN $> 2,0 \times 10^9/L$, sendo que a mediana da frequência das administrações foi de 3 dias por semana. Pode ser necessária uma administração a longo prazo para manter a CAN $> 2,0 \times 10^9/L$.

Modo de administração

Reversão da neutropenia ou manutenção de contagens normais de neutrófilos: 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 hepático e renal

Os estudos realizados com filgrastim em doentes com compromisso hepático ou renal grave, revelaram que apresenta um perfil farmacocinético e farmacodinâmico semelhante ao dos indivíduos normais. Não é, portanto, 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 composto por doentes com neutropenia congénita. Não se observaram diferenças nos perfis de segurança para os doentes pediátricos submetidos a tratamento da 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 de dose nos doentes pediátricos são idênticas às dos adultos a receber quimioterapia citotóxica mielossupressora.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer 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.

Advertência e precauções especiais transversais às indicações

Hipersensibilidade

Tem sido notificados em doentes tratados com filgrastim, hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas que ocorrem no início ou em tratamento subsequentes. Descontinuar permanentemente filgrastim em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar filgrastim a doentes com história de hipersensibilidade ao filgrastim ou pegfilgrastim.

Reações adversas pulmonares

Foram notificadas reações adversas pulmonares, em particular doença pulmonar intersticial, após administração de G-CSF. 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 perfilgrastim. Recomenda-se a monitorização das análises à urina.

Síndrome de extravasamento capilar

Foi notificada após a administração de G-CSF a síndrome de extravasamento capilar, a qual pode colocar a vida em risco caso o tratamento seja retardado, e 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 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 estimulante da granulocitopoese (G-CSG) pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro*, podendo observar-se efeitos similares em algumas células não mieloides *in vitro*.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crónica

Não foi estabelecida a segurança e eficácia da administração do filgrastim a doentes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielógena crónica.

O filgrastim não está por isso indicado para estas 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 limitados dados sobre a segurança e eficácia do filgrastim em doentes com LMA secundária, a sua administração a estes doentes deve ser feita com precaução.

Não foi estabelecida 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)).

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-se ter em consideração a descontinuação temporária ou a redução da dose de filgrastim em doentes com neutropenia crónica grave que desenvolvam trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$).

Leucocitose

Observaram-se contagens de glóbulos brancos, iguais ou superiores a $100 \times 10^9/L$ em menos de 5% dos doentes com cancro que receberam filgrastim em doses superiores a $0,3 \text{ UM/kg/dia}$ ($3 \mu\text{g/kg/dia}$). 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. Quando administrado para mobilização de CPSP, é aconselhável interromper a administração 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 filgrastim é geralmente baixa. A agregação de anticorpos ocorre conforme esperado com todos os produtos biológicos; no entanto, atualmente não foram associados a atividade neutralizante.

Aortite

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

Advertência e precauções especiais associadas a comorbilidades

Precauções especiais no traço falciforme e na anemia falciforme

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

Osteoporose

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

Precauções especiais em doentes com cancro

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

Riscos associados a quimioterapia com doses elevadas

Devem ser tomados cuidados especiais em doentes tratados com doses elevadas de quimioterapia, porque não está demonstrada uma melhor resposta tumoral e porque a intensificação das doses de

agentes quimioterapêuticos pode levar a um aumento da sua toxicidade, que inclui reações adversas cardíacas, pulmonares, neurológicas e dermatológicas (por favor consultar o folheto informativo dos agentes quimioterapêuticos utilizados).

Efeito da quimioterapia nos eritrócitos e trombócitos

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

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

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos do filgrastim em doentes com redução substancial dos progenitores mielóides.

O filgrastim atua primariamente nos precursores neutrofilicos para poder exercer o seu efeito na elevação do número de neutrófilos. Assim, em doentes com redução do número de precursores neutrofilicos, a resposta pode ser diminuída (como por exemplo em doentes tratados com quimioterapia ou radioterapia intensas, ou em doentes com a medula óssea infiltrada por tumor).

Foram notificadas ocasionalmente vasculopatias, incluindo doença veno-oclusiva e perturbações do volume de líquido em doentes submetidos a quimioterapia de elevada dose seguido de transplante.

Foram notificados casos de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), e complicações, em doentes a receber G-CSG após transplante alogénico de medula óssea (ver secções 4.8 e 5.1).

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

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização das CPSP

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 variação entre os doentes e entre as avaliações laboratoriais de células CD34⁺ implica que a comparação direta entre os diferentes estudos seja difícil. É assim difícil recomendar um método ótimo. A escolha do método de mobilização deve ser considerada em relação 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 demonstrar mobilização suficiente de CPSP para alcançar o nível mínimo ($\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺ /kg) ou aceleração da recuperação das plaquetas para o mesmo grau.

Alguns fármacos citotóxicos exibem toxicidade particular para o conjunto dos progenitores das células hematopoiéticas e podem afetar adversamente a mobilização das células progenitoras. Fármacos tais como o melfalan, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante longos períodos anteriores às tentativas de mobilização de células progenitoras podem reduzir o rendimento

da colheita de células progenitoras. No entanto, a administração do melfalan, carboplatina ou BCNU concomitantemente com o filgrastim, demonstrou ser eficaz na mobilização de células progenitoras. Quando se pretende um transplante de CPSP é aconselhável planejar o procedimento para mobilização das células progenitoras no início do tratamento do doente. Deve prestar-se particular atenção ao número de células progenitoras mobilizadas em tais doentes antes da administração de doses elevadas de quimioterapia. Se a produção de células for inadequada, medida pelos critérios acima mencionados, devem ser consideradas como alternativas outras formas de tratamento que não requeiram suporte de células progenitoras.

Avaliação do rendimento da colheita de células progenitoras

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

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

A recomendação de um valor mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg é baseada em trabalhos publicados resultando numa reconstituição hematológica adequada. Valores mais elevados destas células parecem estar relacionados com uma recuperação mais rápida, e a sua colheita deficitária com uma recuperação mais lenta.

Precauções especiais em dadores saudáveis submetidos a mobilização de CPSP

A mobilização de CPSP não proporciona um benefício clínico direto aos dadores saudáveis e deve ser apenas considerada para os propósitos de um transplante alogénico de CPSP.

A mobilização de CPSP deve ser apenas considerada em dadores com critérios de elegibilidade para a doação de CPSP normais, tanto no aspeto clínico como laboratorial, com especial atenção para os valores hematológicos e doenças infecciosas.

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

Foi observada em 35% dos indivíduos estudados uma trombocitopenia passageira (plaquetas <100 x 10⁹/L) após a administração de filgrastim e leucaferese. Entre estes, foram notificados dois casos de plaquetas <50 x 10⁹/L como atribuídos ao procedimento de leucaferese.

Se for necessário mais do que uma leucaferese, deve prestar-se uma atenção especial aos dadores com plaquetas <100 x 10⁹/L antes da leucaferese; em geral as aféreses não devem ser efetuadas se os valores de plaquetas forem <75 x 10⁹/L.

As leucafereses não devem ser efetuadas em dadores que estejam medicados com anticoagulantes ou que tenham problemas de hemostase.

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

Foram observadas anomalias citogenéticas transitórias em dadores saudáveis após a utilização de G-CSG. O significado destas alterações é desconhecido.

No entanto, não pode ser excluído o risco da promoção de um clone mielóide maligno. Recomenda-se que o centro de aférese implemente um registo sistemático para acompanhamento dos dadores de

CPSP durante, pelo menos, 10 anos de forma a assegurar uma monitorização da segurança a longo prazo.

Precauções especiais em recetores de CPSP alogénicas mobilizadas com o filgrastim

Os dados atuais indicam que as interações imunológicas entre o enxerto das CPSP alogénicas e o recetor podem estar associadas com um risco acrescido de DECH aguda e crónica quando comparado com o transplante de medula óssea.

Precauções especiais em doentes com NCG

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

Contagem das células sanguíneas

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

Transformação em Leucemia ou Síndrome Mielodisplásica

Deve ser tomado cuidado especial no diagnóstico das NCG para as distinguir de outras alterações hematológicas, tais como anemia aplástica, mielodisplasia e leucemia mieloide. Antes do tratamento, devem ser realizadas contagens totais com diferencial das células sanguíneas e das plaquetas, e uma avaliação da morfologia e do cariótipo da medula óssea.

Em doentes com NCG tratados com filgrastim, em ensaios clínicos, observou-se uma baixa frequência (aproximadamente 3%) de SMD ou leucemia. Este facto só se observou em doentes com neutropenia congénita. 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. Atualmente, não é ainda claro se o tratamento a longo prazo de doentes com NCG pode predispor os doentes a anomalias citogenéticas, SMD ou transformação leucémica. Recomenda-se a realização de exame morfológico e citogenético da medula óssea em intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Outras precauções especiais

Causas de neutropenia transitória, tais como infeções virais, devem ser excluídas.

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

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

Precauções especiais em doentes com infeção por VIH

Contagens de células sanguíneas

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser cuidadosamente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento com o 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 avaliada diariamente durante os primeiros 2-3 dias de administração do filgrastim. Depois, , recomenda-se que a CAN seja avaliada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras 2 semanas de tratamento e uma vez por semana, ou em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante o tratamento em dias alternados com 30 MU

(300 µg)/dia de Filgrastim podem observar-se grandes flutuações na CAN dos doentes ao longo do tempo. Com o objetivo de determinar o verdadeiro limiar CAN dos doentes, recomenda-se que as colheitas de sangue para avaliação da CAN sejam efetuadas imediatamente antes da administração do 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 potencial capacidade do doente receber doses mais elevadas ou um maior número destas medicações graças ao tratamento com o filgrastim, o doente pode incorrer num risco mais elevado de desenvolver trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular das contagens das células sanguíneas (ver acima).

Infeções e doenças malignas causadoras de mielossupressão

A neutropenia pode ser provocada por infeções oportunistas que infiltram a medula óssea, tais como o *Mycobacterium avium*, ou doenças malignas como o linfoma. Em doentes com conhecida infiltração da medula óssea por infeção ou doença maligna, deve-se considerar o tratamento apropriado para a doença subjacente, em adição à administração do filgrastim para o tratamento da neutropenia. Não foram ainda estabelecidos os efeitos do filgrastim na neutropenia causada por infiltração medular devido a infeções ou doença maligna.

Todos os doentes

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

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

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cada dose de 0,6 mg/ml ou 0,96 mg/ml, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia do 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. Existe uma evidência preliminar, obtida de um grupo pequeno de doentes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluorouracilo, indicando que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada.

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

Uma vez que o lítio promove a libertação de neutrófilos, é provável que possa de alguma forma potenciar o efeito do filgrastim. No entanto esta interação não foi formalmente investigada, não existindo qualquer prova de que possa ser prejudicial.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Observou-se um aumento da incidência de perda de embriões em coelhos com múltiplas e elevadas exposição clínica e na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Existem relatos na literatura em que ficou demonstrado o transporte de filgrastim através da placenta em mulheres grávidas.

Filgrastim é contraindicado durante a gravidez.

Amamentação

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

Fertilidade

Filgrastim não afeta a capacidade reprodutiva ou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas (ver secção 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

a) Resumo do perfil de segurança

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

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

b) Resumo tabulado das reações adversas

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

| Classe de sistemas de órgãos MedDRA | Reações adversas | | | |
|---|---|--|---|---|
| | Muito frequentes (≥ 1/10) | Frequentes (≥ 1/100, < 1/10) | Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100) | Raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000) |
| Infeções e infestações | | Sepsia Bronquite Infeção do trato respiratório superior Infeção do trato urinário | | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Trombocitopenia Anemia ^e | Esplenomegalia ^a Diminuição da hemoglobina ^e | Leucocitose ^a | Rutura esplénica ^a Anemia falciforme com crises |
| Doenças do sistema imunitário | | | Hipersensibilidade Hipersensibilidade ao medicamento ^a Doença do enxerto contra hospedeiro ^b | Reação anafilática |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | Diminuição do apetite ^e Aumento da desidrogenase láctica sérica | Hiperuricemia Aumento do ácido úrico sérico | Diminuição da glicemia Pseudogota ^a (condrocalcinose; pirofosfato) Perturbações do volume de líquido |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | Insónia | | |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleias ^a | Tonturas Hipoestesia Parestesia | | |
| Vasculopatias | | Hipertensão Hipotensão | Doença veno-oclusiva ^d | Síndrome de extravasamento capilar ^a Aortite |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | Hemoptise Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^{a,e} 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} Vómitos ^{a,e} Náuseas ^a | Dor oral Obstipação ^e | | |

| Classe de sistemas de órgãos MedDRA | Reações adversas | | | |
|--|---|--|--|--|
| | Muito frequentes (≥ 1/10) | Frequentes (≥ 1/100, < 1/10) | Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100) | Raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000) |
| Afeções hepatobiliares | | Hepatomegalia Aumento da fosfatase alcalina sérica | Aumento da aspartato aminotransferase Aumento da gama-glutamyltransferase | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Alopecia ^a | Erupção cutânea ^a Eritema | Erupção cutânea maculopapular | Vasculite cutânea ^a Síndrome de Sweets (dermatose neutrofílica febril aguda) |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Dor musculoesquelética ^c | Espasmos musculares | Osteoporose | Diminuição da densidade óssea Exacerbação da artrite reumatoide |
| Doenças renais e urinárias | | Disúria Hematúria | Proteinúria | Glomerulonefrite Anormalidade da 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 ^e Edema periférico ^e | Reação no local de injeção | |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | | Reação à transfusão ^e | | |

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

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

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

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

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

c) Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

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

Acontecimentos adversos pulmonares

Em estudos clínicos e no contexto de pós-comercialização, foram notificados 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 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-CSG. 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 passageira (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) após a administração do filgrastim e leucaferese em 35% dos dadores (ver secção 4.4).

Síndrome de Sweet

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

Pseudogota (condrocalcinose; pirofosfato)

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

DECH

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

d) População pediátrica

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

e) Outras populações especiais

Utilização em idosos

De um modo geral, não foram observadas diferenças entre indivíduos acima dos 65 anos de idade e jovens adultos (> 18 anos de idade) a receber quimioterapia citotóxica, e a prática clínica não identificou diferenças nas respostas entre doentes idosos e adultos mais jovens. Os dados disponíveis não são suficientes para avaliar o uso do filgrastim, em indivíduos idosos, para outras indicações aprovadas.

Doentes pediátricos com NCG

Foram registados casos de diminuição da densidade óssea e osteoporose em doentes pediátricos com neutropenia crónica grave a receber tratamento 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 de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os efeitos da sobredosagem com filgrastim não foram estabelecidos.

A suspensão da terapêutica com filgrastim resulta normalmente num decréscimo de 50 % do 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: Citoquinas Código ATC: L03AA02

Nivestim é um medicamento biossimilar. A informação detalhada está disponível no *website* da European Medicines Agency <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. O Nivestim contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) causa, num espaço de 24 horas, um aumento marcado do número de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos. Em alguns doentes com NCG, o filgrastim pode também induzir um aumento menor no número de eosinófilos e basófilos circulantes relativamente ao inicial; alguns destes doentes podem ter já eosinofília ou basofília antes do tratamento. O aumento do número 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.

O uso de filgrastim em doentes sujeitos a quimioterapia citotóxica determina reduções significativas na incidência, gravidade e duração da neutropenia e da neutropenia febril. O tratamento com filgrastim reduz significativamente a duração da neutropenia febril, da utilização de antibióticos e o tempo de hospitalização após quimioterapia de indução para o tratamento da leucemia mielógena aguda ou terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea. A incidência de febre e infecções documentadas não foi reduzida nestes 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 células CPSP autólogas podem ser colhidas e transfundidas após terapêutica citostática com doses elevadas, quer em substituição, quer como complemento do transplante de medula óssea. A transfusão de CPSP acelera a recuperação hematopoiética reduzindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas.

Os recetores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim têm uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a um decréscimo significativo no tempo necessário para atingir a ausência da necessidade de suporte transfusional de plaquetas quando comparado com o transplante alogénico de medula óssea.

Um estudo retrospectivo para avaliar a utilização de G-CSF, após transplante alogénico de medula óssea em doentes com leucemias agudas, sugeriu um aumento do risco de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), da mortalidade relacionada com o tratamento (TRM) e da mortalidade quando o G-CSF era administrado. Num outro estudo retrospectivo Internacional em doentes com leucemia mielógena aguda e crónica, não se verificou nenhum efeito do risco de DECH, TRM e mortalidade. Uma meta análise de estudos em transplante alogénico, incluindo resultados de nove estudos prospetivos de ensaios clínicos aleatorizados, 8 estudos retrospectivos e 1 estudo de caso controlado, não detetou qualquer efeito no risco de GvDH aguda, GvDH crónica ou mortalidade relacionada com tratamento precoce.

Risco Relativo (95% IC) de DECH e TRM Após tratamento com GCSF depois de Transplante de Medula Óssea

| Publicação | Período do Estudo | N | Grau II-IV DECH Aguda | DECH Crónica | TRM |
|---|--------------------------|----------|------------------------------|----------------------|----------------------|
| Meta-Análise (2003) | 1986-2001 ^a | 1198 | 1,08 (0,87; 1,33) | 1,02 (0,82; 1,26) | 0,70 (0,38; 1,31) |
| Estudo Europeu Retrospectivo (2004) | 1992-2002 ^b | 1789 | 1,33 (1,08; 1,64) | 1,29 (1,02; 1,61) | 1,73 (1,30; 2,32) |
| Estudo Internacional Retrospectivo (2006) | 1995-2000 ^b | 2110 | 1,11 (0,86; 1,42) | 1,10 (0,86; 1,39) | 1,26 (0,95; 1,67) |

^a A análise inclui estudos que envolvem transplante de medula óssea durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF

^b A análise inclui doentes a receber transplante de medula óssea durante este período

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

Em dadores saudáveis, uma dose de 10 µg/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 leucafereses.

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 da infeção e dos efeitos com ela relacionados.

A utilização do filgrastim em doentes com infeção por VIH mantém as contagens dos neutrófilos dentro de valores normais, permitindo praticar a posologia desejada com a medicação antirretroviral e/ou outra medicação mielossupressora. Não existe evidência de que os doentes com infeção por VIH tratados com filgrastim revelem um aumento da replicação do VIH.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Um estudo randomizado, aberto, de dose única, controlado com comparador, cruzado (duas vias) em 46 voluntários saudáveis, demonstrou que o perfil farmacocinético do filgrastim foi comparável ao do produto de referência após administração subcutânea e intravenosa. Um outro estudo randomizado, duplamente oculto, doses múltiplas, controlado com o comparador, cruzado (duas vias) em 50 voluntários saudáveis, mostrou que o perfil farmacocinético do filgrastim era comparável ao produto de referência após a administração subcutânea.

A depuração do filgrastim, após administração subcutânea e intravenosa revelou uma farmacocinética de primeira ordem. O tempo de 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 de filgrastim durante um período até 28 dias, em doentes em recuperação de transplante autólogo de medula óssea não evidenciou acumulação do fármaco e apresentou tempos de semivida comparáveis. Existe uma correlação linear positiva entre a dose administrada e a concentração sérica de filgrastim, quer tenha sido administrado por via intravenosa, quer 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

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

Os efeitos do filgrastim no desenvolvimento pré-natal têm sido estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa (80 µg/kg/dia) de filgrastim em coelhos durante o período de organogênese foi maternamente tóxica e aumentou o aborto espontâneo, perda após a implantação, e foi observado diminuição da média de nados vivos por ninhada e do peso fetal.

Com base em dados notificados por outro produto de filgrastim semelhante ao medicamento de referência, foram observados resultados comparáveis e aumento de malformações fetais a 100 µg/kg/dia, uma dose tóxica materna que correspondia a uma exposição sistémica de aproximadamente 50 - 90 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica de 5 µg/kg/dia. O Nível de Efeito adverso Não Observado para a toxicidade embriofetal neste estudo foi de 10 µg/kg/dia, o que corresponde a uma exposição sistémica de aproximadamente 3-5 vezes a exposição observada em doentes tratados com a dose clínica.

Nenhuma toxicidade materna ou fetal foi observada em ratos fêmeas grávidas com doses até 575 µg/kg/dia. Os descendentes dos ratos administrados com filgrastim durante os períodos perinatal e

de lactação, demonstraram um atraso de crescimento e diferenciação externa ($\geq 20 \mu\text{g/kg/dia}$) e ligeiramente reduzida taxa de sobrevivência ($100 \mu\text{g/kg/dia}$).

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

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

Nivestim não deve ser diluído com soluções de cloreto de sódio.

O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de plástico ou de vidro exceto se for diluído em solução de glucose a 5% (ver secção 6.6).

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados no secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Seringa pré-cheia

30 meses

Após diluição

Do ponto de vista físico-químico ficou demonstrado a estabilidade durante o uso da solução para perfusão diluída durante 24 horas, quando conservada a temperaturas entre 2 e 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder as 24 horas a temperatura entre 2 e 8 °C, exceto se a diluição tenha sido efetuada em condições controladas e validadas do ponto de vista assético.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar em condições refrigeradas (2°C – 8° C).

Não congelar.

Conservar as seringas pré-cheias na embalagem para proteger da luz.

Exposição acidental, até 24 horas, a temperaturas de congelação não afetam negativamente a estabilidade do Nivestim. As seringas pré-cheias congeladas podem ser descongeladas e refrigeradas para utilização futura. Se a congelação foi superior a 24 horas, ou congeladas mais do que uma vez, então o Nivestim NÃO deve ser utilizado.

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

Para as condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Nivestim 12 MU/0,2 ml solução injetável ou para perfusão

Seringas pré-cheias (de vidro tipo I), com agulhas (de aço inoxidável) e tampa da agulha, contendo 0,2 ml de solução injetável ou para perfusão.

Nivestim 30 MU/0,5 ml solução injetável ou para perfusão, Nivestim 48 MU/ 0,5 ml solução injetável ou para perfusão

Seringas pré-cheias (vidro tipo I), com agulha para injeção (de aço inoxidável) e com proteção de agulha, contendo 0,5 ml de solução injetável ou para perfusão.

Cada seringa pré-cheia tem afixada uma agulha coberta com uma tampa de agulha que contém epoxipreno, um derivado do látex de borracha natural que pode entrar em contacto com a agulha.

Embalagens de 1, 5, 8 ou 10 seringas pré-cheias

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Se necessário, o filgrastim pode ser diluído em solução de glucose a 5%.

Não se recomenda, em nenhuma situação, uma diluição para uma concentração final menor que 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

Para doentes tratados com filgrastim diluído numa concentração inferior a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana 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 µg) devem ser administradas com 0,2 ml de solução de albumina humana a 20% Ph. Eur.

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

Quando diluído numa solução de glucose a 5%, o filgrastim é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo PVC, poliolefina (um copolímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

Após a administração, qualquer resto de solução do medicamento não utilizada deve ser eliminada de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002
EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008
EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/010
EU/1/10/631/011
EU/1/10/631/012

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

Data da primeira autorização: 08 de junho de 2010
Data da última renovação: 27 de maio de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2020

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.