

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Neupogen 48 48 MU (0,96 mg/ml) solução injetável em seringas pré-cheias
filgrastim

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Filgrastim (fator metionil recombinante estimulador das colónias de granulócitos
humanos) é produzido por tecnologia recombinante do ADN na *E. coli* (K12).

Excipiente com efeito conhecido:

Cada ml de solução contém 0,0015 a 0,0023 mmol ou 0,035 a 0,052 mg de sódio e 50
mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia.

Concentrado para solução para perfusão em seringa pré-cheia.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Neupogen está indicado na redução da duração da neutropenia e da incidência da
neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para
neoplasia maligna (com exceção da leucemia mieloide crónica e da síndrome
mielodisplásica), 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 Neupogen são semelhantes nos adultos e nas crianças a receber quimioterapia citotóxica.

Neupogen 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) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e antecedentes de infeções graves ou recorrentes, a administração prolongada de Neupogen está indicada para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e a duração de acontecimentos relacionados com infeções.

Neupogen 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 Neupogen só deve ser administrada em colaboração com um Centro Oncologia/Hematologia que tenha experiência no tratamento com G-CSF e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e aférese devem ser executados em colaboração com um centro de Oncologia/Hematologia com experiência aceitável neste campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas possa ser feita corretamente.

Quimioterapia citotóxica estabelecida

Posologia

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

A administração diária de Neupogen 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 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 Neupogen. No

entanto, para manter a resposta terapêutica, o tratamento com Neupogen 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 Neupogen, antes de atingido o limiar neutrofílico esperado.

Modo de administração

Neupogen 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 maioria dos casos é preferível 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. A relevância clínica desta observação da administração em dose múltipla não é clara. A escolha da via de administração depende das características clínicas de cada doente.

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

Posologia

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

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

Contagem de neutrófilos	Ajuste posológico de Neupogen
> 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 Neupogen
Se a CAN diminuir para < 1,0 x 10 ⁹ /l, durante o período de tratamento, a dose de Neupogen deve ser reescalada de acordo com os passos acima descritos.	

CAN = Contagem Absoluta de Neutrófilos

Modo de administração

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

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

Posologia

A dose recomendada de Neupogen 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 geralmente suficientes. Noutras circunstâncias, podem ser necessárias leucafereses adicionais. A administração de Neupogen deve continuar até ao dia da última leucaferese.

A dose recomendada de Neupogen 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 tenha sido ultrapassado e a contagem de neutrófilos esteja dentro dos valores normais. Deve efetuar-se a leucaferese durante o período em que a CAN sobe de $< 0,5 \times 10^9/l$ a $> 5,0 \times 10^9/l$. Para doentes que não foram submetidos a quimioterapia intensiva, uma leucaferese é habitualmente suficiente. Noutras situações, são recomendadas leucafereses adicionais.

Modo de administração

Neupogen para mobilização de CPSP quando utilizado isoladamente:
Neupogen pode ser administrado sob a forma de perfusão subcutânea contínua durante 24 horas ou como injeção subcutânea. Para perfusão, Neupogen deve ser diluído em 20 ml de solução de glucose a 5 % (ver secção 6.6).

Neupogen para mobilização de CPSP depois de quimioterapia mielossupressora:
Neupogen deve ser administrado como injeção subcutânea.

Para a mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSP) em dadores saudáveis para transplante alogénico de células progenitoras do sangue periférico

Posologia

Para a mobilização de CPSP em dadores saudáveis, Neupogen deve ser administrado na dose de 1.0 MU (10 µg)/kg/dia, durante 4 a 5 dias consecutivos. A leucaferese deve ser iniciada 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

Neupogen deve ser administrado como 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, como uma dose única ou em doses múltiplas.

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

Ajuste de dose: Neupogen deve ser administrado diariamente, por injeção subcutânea até atingir e manter a contagem média 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 $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$. Não foi estabelecida a segurança da administração prolongada de Neupogen em doses superiores a $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ em doentes com neutropenia crónica grave.

Modo de administração

Neutropenia congénita, idiopática ou cíclica: Neupogen deve ser administrado como injeção subcutânea.

Em doentes com infeção por VIH

Posologia

Para reverter a neutropenia:

A dose inicial recomendada de Neupogen 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 (10µg)/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 de 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 da contagem normal de neutrófilos: Neupogen deve ser administrado como injeção subcutânea.

Doentes idosos

Os ensaios clínicos com Neupogen 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 para este grupo etário.

Doentes com compromisso renal

Os estudos realizados com Neupogen em doentes com compromisso renal ou hepático grave, revelaram que o perfil farmacocinético e farmacodinâmico de Neupogen são semelhantes nestes indivíduos ao dos indivíduos normais. Não é, portanto, necessário qualquer ajuste posológico nestes casos.

Utilização pediátrica na neutropenia crónica grave (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 para a neutropenia crónica grave.

Os dados provenientes de ensaios clínicos em doentes pediátricos sugerem que a segurança e eficácia de Neupogen são semelhantes nos adultos e nas crianças a receberem 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

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

Neupogen não deve ser administrado a doentes com neutropenia congénita grave que desenvolvam leucemia ou que apresentem evidência de evolução da leucemia.

Em doentes tratados com Neupogen foi notificada hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorreram nos tratamentos iniciais ou subsequentes. Descontinuar permanentemente Neupogen em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar Neupogen em doentes com história de hipersensibilidade a filgrastim ou pegfilgrastim.

Tal como em todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. As taxas de formação de anticorpos contra o filgrastim são geralmente baixas. Como esperado para todos os biológicos, existem anticorpos de ligação; no entanto, até agora, estes não têm sido associados com atividade neutralizante.

Crescimento celular maligno

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

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia da administração de Neupogen a doentes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crónica.

Neupogen 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 de uma leucemia mieloide aguda (LMA).

Tendo em conta os limitados dados sobre a segurança e eficácia de Neupogen em doentes com LMA secundária, a sua administração a estes doentes deve ser feita com precaução.

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

Outras precauções especiais

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

Acontecimentos adversos pulmonares, em particular a doença pulmonar intersticial, foram notificados após administração de G-CSF. Doentes com uma história recente de infiltrações 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 sintomas preliminares indicativos de síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS). A administração de Neupogen deve ser interrompida e tratamento apropriado deve ser iniciado.

Foi notificado síndrome de extravasamento capilar sistémico após a administração do fator estimulador de colónias de granulócitos, e é caracterizado por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas da síndrome de extravasamento capilar sistémico devem ser cuidadosamente monitorizados e receber tratamento sintomático convencional, que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Foi notificada glomerulonefrite em doentes a receberem filgrastim e pegfilgrastim. Geralmente, os acontecimentos de glomerulonefrite resolveram-se após a redução da dose ou a retirada de filgrastim e pegfilgrastim. Recomenda-se a monitorização da análise de urina.

A proteção da agulha da seringa pré-cheia pode conter borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas.

Precauções especiais em doentes com neoplasias

Têm sido notificados pouco frequentemente casos de esplenomegalia e rutura do baço após a administração de filgrastim. Alguns casos de rutura do baço foram fatais. Devem ser avaliados relativamente ao aumento do baço ou à rutura do baço os indivíduos que receberam filgrastim e que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo e/ou dor em pontada no ombro.

Leucocitose

Observaram-se contagens de glóbulos brancos, iguais ou superiores a $100 \times 10^9/l$ em menos de 5% dos doentes que receberam Neupogen em doses superiores a 0,3 MU/kg/dia ($3 \mu g/kg/dia$). 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 Neupogen. Se a contagem de leucócitos exceder $50 \times 10^9/l$ após o limite esperado, a administração de Neupogen deve ser interrompida imediatamente. No entanto, durante o período de administração de Neupogen para mobilização de CPSP, é aconselhável interromper a administração ou reduzir a dose de Neupogen se a contagem de leucócitos for $> 70 \times 10^9/l$.

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 fármacos de quimioterapia pode levar a um aumento da sua toxicidade, que inclui efeitos adversos cardíacos, pulmonares, neurológicos e dermatológicos (por favor consultar o folheto informativo dos fármacos de quimioterapia utilizados).

O tratamento com Neupogen isolado não evita a trombocitopenia nem a anemia devidas à quimioterapia mielossupressora. Pode haver maior risco de trombocitopenia e anemia para o doente devido à possibilidade de se poderem utilizar doses mais elevadas de quimioterapia (por exemplo: doses máximas do esquema prescrito). Recomenda-se a monitorização regular do número de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se cuidado especial na administração de fármacos de quimioterapia isolados ou em combinação, que se sabe poderem originar trombocitopenia grave.

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

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos de Neupogen em doentes com redução substancial dos progenitores mieloides. Neupogen 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 radioterapia ou quimioterapia intensas, ou em doentes com a medula óssea infiltrada por tumor).

Foram notificadas ocasionalmente, doenças vasculares, incluindo doença veno-oclusiva e distúrbios do volume de fluido, em doentes submetidos a quimioterapia de alta dose seguida de transplante.

Foram notificados casos de doença de enxerto versus doença de hospedeiro, e casos fatais, em doentes a receber G-CSF após transplante alogénico de medula óssea (ver secção 4.8 e 5.1).

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea, em resposta à terapêutica com fator de crescimento, tem sido associado a cintigrafias ósseas transitoriamente alteradas. Este facto deve ser considerado aquando da interpretação de resultados da imagiologia do osso.

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

Mobilização

Não existem estudos comparativos aleatorizados e prospetivos entre os dois métodos recomendados de mobilização (Neupogen 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 ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ células/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 a mobilização das células progenitoras. Fármacos tais como o melfalan, a carmustina 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 carmustina concomitantemente com Neupogen, demonstrou ser eficaz na mobilização de células progenitoras. Quando se pretende um transplante de células progenitoras do sangue periférico é aconselhável planear 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 Neupogen, 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 $\geq 2,0 \times 10^6$ de células CD34+/kg é baseada em trabalhos publicados sobre 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 células progenitoras do sangue periférico (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 de Neupogen não foram avaliadas em dadores saudáveis com < 16 anos ou > 60 anos.

Trombocitopenia tem sido notificada muito frequentemente em doentes a receber Neupogen. A contagem de plaquetas deve ser, portanto, cuidadosamente monitorizada.

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

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

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

É aconselhável interromper a administração ou reduzir a dose de Neupogen se a contagem de leucócitos for $> 70 \times 10^9/l$.

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

Alterações citogenéticas transitórias foram observadas em dadores saudáveis após a utilização de G-CSF. 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 transplante detenha um registo sistemático e acompanhamento dos

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

Após administração de fatores estimuladores de colónias de granulócitos (G-CSFs) a dadores saudáveis (e doentes) foram notificados casos frequentes mas geralmente assintomáticos de esplenomegalia e casos pouco frequentes de rutura do baço. Alguns casos de rutura do baço foram fatais. Como tal, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ultrassonografia). O diagnóstico de rutura do baço deve ser considerado em dadores e/ou doentes que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor em pontada no ombro.

Em dadores normais, dispneia tem sido notificada com frequência e outros acontecimentos adversos pulmonares em dadores saudáveis (hemoptises, hemorragias pulmonares, infiltrados pulmonares e hipoxia) têm sido notificados com pouca frequência. Em caso de suspeita, ou perante acontecimentos adversos pulmonares confirmados, a interrupção do tratamento com Neupogen deverá ser considerada, devendo ser prestados os cuidados de saúde apropriados.

Precauções especiais em recetores de células progenitoras do sangue periférico alogénicas mobilizadas com Neupogen

Os dados atuais indicam que as interações imunológicas entre as CPSP alogénicas e o recetor podem estar associadas com um risco acrescido de doença aguda e crónica do enxerto contra doença do hospedeiro (GvHD) quando comparado com o transplante de medula óssea.

Precauções especiais em doentes com neutropenia crónica grave

Contagem das células sanguíneas

Trombocitopenia tem sido frequentemente notificada em doentes a receber Neupogen. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas com rigor, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com Neupogen. Deve ter-se em consideração a administração intermitente ou o decréscimo da dose de Neupogen em doentes que desenvolvam trombocitopenia, ou seja, nível de plaquetas consistentemente $<100.000/\text{mm}^3$.

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

Transformação em leucemia ou síndrome mielodisplásica

Deve ser tomado cuidado especial no diagnóstico das neutropenias crónicas graves para as distinguir de outras alterações hematopoiéticas, 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 neutropenia crónica grave tratados com Neupogen, em ensaios clínicos, observou-se uma baixa frequência (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicas (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 Neupogen. Num subgrupo de aproximadamente 12 % de doentes com avaliações citogenéticas normais 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 neutropenia crónica grave 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 a cada 12 meses).

Outras precauções especiais

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

Têm sido notificados casos de esplenomegalia muito frequentemente e casos de rutura do baço frequentemente após a administração de filgrastim. Devem ser avaliados relativamente ao aumento do baço ou à rutura do baço os indivíduos que receberam filgrastim e que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo e/ou dor em pontada no ombro.

A esplenomegalia é um efeito direto do tratamento com Neupogen. Trinta e um por cento (31%) dos doentes em estudos revelaram esplenomegalia palpável. No início da terapêutica com Neupogen ocorreram aumentos do volume esplénico, medidos por radiografia, que tenderam para a estabilização. Verificou-se que reduções da dose diminuam ou paravam a progressão da dilatação esplénica, e em 3% dos doentes foi necessária uma esplenectomia. O tamanho do baço deve ser avaliado regularmente. A palpação abdominal deve ser suficiente para detetar os aumentos anormais do volume do baço.

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

Têm sido notificados casos de esplenomegalia frequentemente após a administração de Neupogen. Devem ser avaliados relativamente ao aumento do baço ou à rutura do baço os indivíduos que receberam filgrastim e que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo e/ou dor em pontada no ombro.

Contagens de células sanguíneas

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser cuidadosamente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento com Neupogen. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de Neupogen 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 de Neupogen. Depois, durante a terapêutica de manutenção, 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 o restante tratamento. Durante o tratamento em dias alternados com 30 MU (300 µg)/dia de Neupogen podem observar-se grandes flutuações na CAN dos doentes. Para determinar o verdadeiro limiar dos doentes, recomenda-se que as colheitas de sangue para avaliação da CAN sejam efetuadas imediatamente antes da administração de Neupogen.

Risco associado ao aumento das doses dos medicamentos mielossupressores

O tratamento isolado com Neupogen 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 destes medicamentos graças ao tratamento com Neupogen, 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 neoplasias malignas causadoras de mielossupressão

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

Precauções especiais no traço falciforme e na anemia das células falciformes

Crises falciformes, em alguns casos fatais, foram notificadas em doentes com traço falciforme ou anemia das células falciformes com o uso de Neupogen. Os clínicos devem ter um cuidado especial quando prescrevem Neupogen a doentes com traço falciforme ou anemia das células falciformes.

Todos os doentes

Neupogen contém sorbitol (E420). Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Neupogen contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 0,96 mg/ml, isto é, essencialmente “isento de sódio”.

Por forma a melhorar a rastreabilidade dos fatores estimuladores de colónias de granulócitos (G-CSFs), o nome comercial do medicamento administrado deve ser claramente registado no processo clínico do doente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de Neupogen 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 Neupogen 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 Neupogen 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 citoquinas.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem ou são limitados os dados sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Observou-se um aumento da incidência de perda de embriões em coelhos com exposições múltiplas elevadas 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.

Não é recomendada a utilização de Neupogen durante a gravidez.

As mulheres que engravidem durante o tratamento devem ser encorajadas a inscrever-se no Programa de Vigilância de Gravidez da Amgen. Os detalhes de contacto são fornecidos na secção 6 do Folheto informativo.

Amamentação

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

As mulheres que estão a amamentar durante o tratamento devem ser encorajadas a inscrever-se no Programa de Vigilância de Amamentação da Amgen. Os detalhes de contacto são fornecidos na secção 6 do Folheto informativo.

Fertilidade

Filgrastim não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos machos ou fêmeas (Ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos, realizados em doentes oncológicos o efeito adverso mais frequente foi a dor musculoesquelética, que foi ligeira ou moderada em 10% dos doentes e grave em 3% dos doentes.

Foi também notificada doença de enxerto versus doença de hospedeiro (GvHD) (ver secção c abaixo).

Em mobilizações em dadores normais de células progenitoras do sangue periférico o efeito adverso mais frequentemente notificado foi a dor musculoesquelética. Foi observada leucocitose, trombocitopenia em dadores após a administração de filgrastim e leucaferese. Foram também notificados esplenomegalia e rutura do baço. Alguns casos de rutura do baço foram fatais.

Em doentes com neutropenia crónica grave os efeitos adversos mais frequentes atribuídos ao Neupogen foram a dor óssea, dor musculoesquelética generalizada e

esplenomegalia. Doentes com neutropenia congénita tratados com Neupogen desenvolveram Síndromes Mielodisplásicas (SMD) (Ver secção 4.4).

A Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, foi notificada pouco frequentemente ($\geq 1/1000$ a $<1/100$) em doentes com cancro submetidos a quimioterapia e dadores saudáveis submetidos a mobilização de células progenitoras do sangue periférico após a administração de fatores estimuladores de colónias de granulócitos; ver secção 4.4 e subsecção c. da secção 4.8.

Em ensaios clínicos em doentes com VIH, os únicos efeitos adversos que foram considerados de uma forma consistente como estando relacionado com Neupogen foram a dor musculoesquelética, dor óssea e mialgia.

b. Resumo em tabela das reações adversas

Os dados das tabelas abaixo descrevem as reações adversas notificadas através dos ensaios clínicos e notificações espontâneas. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. Os dados para doentes oncológicos, mobilização em dadores normais de células progenitoras do sangue periférico, doentes com neutropenia crónica grave e com VIH, são apresentados separadamente, refletindo o perfil diferenciado de reações adversas nestas populações.

Doentes oncológicos

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Rutura do baço Esplenomegalia, e Crises falciformes		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade ao fármaco	Doença de enxerto versus hospedeiro		

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento do ácido úrico no sangue Aumento da lactato desidrogenase sanguínea Diminuição do apetite		Pseudogotaa		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias a				
Vasculopatias		Hipotensão	Doença veno-oclusiva Distúrbios de volume dos fluídos Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico		

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor orofaríngeaa Tosseaa Dispneia	Hemoptis ee	Síndrome de dificuldade respiratória agudaa Insuficiênc ia respiratória a Edema pulmonara Doença pulmonar intersticial a Infiltração pulmonara Hemorragi a pulmonar		
Doenças gastrointestinais	Diarreiaa Vômitosa Obstipação a Náuseaa				
Afeções hepatobiliares	Elevação da gama-glutamiltran sferase Elevação sérica da fosfatase alcalina				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Alopeciaa		Síndrome de Sweet Vasculite cutânea		

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Muito raros (< 1/10.000)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética		Exacerbação da artrite reumatoide		
Doenças renais e urinárias		Disúria	Alteração da urina Glomerulonefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Asténia Fadiga Inflamação das mucosas Dor	Dor torácica			

a ver secção c

b Há relatos de Doença de enxerto versus hospedeiro e mortes em doentes, após transplante alogénico de medula óssea (ver secção c)

c Inclui dor óssea, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor musculoesquelética no peito, dor no pescoço

d Os casos foram observados no período de pós-comercialização, em doentes submetidos a transplante de medula óssea ou a mobilização de células progenitoras do sangue periférico

e Os casos foram observados no ambiente de ensaios clínicos

Mobilização de células progenitoras do sangue periférico em doadores saudáveis

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Muito raros (< 1/10.000)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Leucocitose	Esplenomegalia	Rutura do baço Crises falciformes		
Doenças do sistema imunitário			Reação anafilática		

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Muito raros (< 1/10.000)
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	Hiperuricemia (elevação do ácido úrico no sangue)		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias				
Vasculopatias			Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Hemorragia pulmonar, Hemoptise, Infiltração pulmonar, Hipoxia		
Afeções hepatobiliares		Elevação sérica da fosfatase alcalina	Elevação da aspartato-aminotransferase		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética		Agravamento da artrite reumatoide		
Doenças renais e urinárias			Glomerulonefrite		

a Ver secção c

b inclui dor óssea, dorsalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor musculoesquelética no peito, dor no pescoço

Doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Esplenomegalia Anemia	Rutura do baço Trombocitopenia	Crises falciformes		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperuricemia Redução da glucose sérica Aumento da lactato desidrogenase sanguínea				
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias				
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis				
Doenças gastrointestinais	Diarreia				
Afeções hepatobiliares	Hepatomegalia Elevação sérica da fosfatase alcalina				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Vasculite cutânea Alopecia			

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética b Artralgia	Osteoporose			
Doenças renais e urinárias		Hematúria Glomerulonefrite	Proteinúria		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Reação no local de administração			

a Ver secção c

b inclui dor óssea, dorsalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor musculoesquelética no peito, dor no pescoço

Doentes com VIH

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas					Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
	Muito Frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Esplenomegalia	Crises falciformes a			

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas					Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Muito raros (< 1/10.000)	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor musculoesquelética				
Doenças renais e urinárias						Glomerulonefrite

a Ver secção c

b inclui dor óssea, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor musculoesquelética no peito, dor no pescoço

c. Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificados casos de doença de enxerto versus hospedeiro e mortes, em doentes a receber G-CSF após transplante alogénico de medula óssea (ver secção 4.4 e 5.1).

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

Doentes oncológicos

Em estudos aleatorizados, controlados com placebo, Neupogen não aumentou a incidência de efeitos indesejáveis associados a quimioterapia citotóxica. Nesses ensaios clínicos, os efeitos indesejáveis notificados com igual frequência em doentes tratados com Neupogen/quimioterapia e placebo/quimioterapia incluíram náuseas e vômitos, alopecia, diarreia, fadiga, anorexia (diminuição do apetite), inflamação das mucosas, cefaleias, tosse, erupção cutânea, dor torácica, astenia, dor laringofaríngea (dor orofaríngea) e obstipação.

Na fase pós-comercialização em doentes tratados com Neupogen foi notificada vasculite cutânea. O mecanismo da vasculite nos doentes a fazer Neupogen não é conhecido. Dados obtidos de ensaios clínicos permitem estimar a frequência como pouco frequente.

Foram notificados casos de síndrome de Sweet (dermatose aguda febril) na fase pós-comercialização. Dados obtidos de ensaios clínicos permitem estimar a frequência como pouco frequente.

Tanto nos ensaios clínicos como na fase pós-comercialização, os acontecimentos adversos pulmonares incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar foram por vezes notificados com um resultado de insuficiência respiratória e síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), que pode ser fatal (ver secção 4.4).

Têm sido notificados raramente casos de esplenomegalia e rutura do baço após a administração de filgrastim. Alguns casos de rutura do baço foram fatais (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos e na fase pós-comercialização, foram notificadas reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão como ocorrendo no início ou no fim do tratamento. Globalmente, as notificações são mais frequentes após a administração por IV. Em alguns casos, houve recorrência de sintomas quando readministrado, sugerindo uma relação causal. Neupogen deve ser permanentemente suspenso em doentes que manifestaram uma reação alérgica grave.

Na fase pós-comercialização, foram notificados casos isolados de crises falciformes em doentes com traço falciforme ou anemia das células falciformes (ver secção 4.4). Dados obtidos de ensaios clínicos permitem estimar a frequência como pouco frequente.

Ocorreram notificações de pseudogota em doentes neoplásicos tratados com filgrastim. Dados obtidos de ensaios clínicos permitem estimar a frequência como pouco frequente.

Mobilização de células progenitoras do sangue periférico em dadores saudáveis

Após administração de filgrastim a dadores saudáveis e doentes foram notificados casos frequentes mas geralmente assintomáticos de esplenomegalia e casos pouco frequentes de rutura do baço. Alguns casos de rutura do baço foram fatais (ver secção 4.4.).

Têm sido notificados acontecimentos adversos pulmonares (hemoptise, hemorragia pulmonar, infiltração pulmonar, dispneia e hipoxia) (ver secção 4.4).

Pouco frequentemente foram observados casos de exacerbação dos sintomas de artrite.

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

Na neutropenia crónica grave (NCG)

Efeitos indesejáveis observados incluem esplenomegalia, que poderá ser progressiva numa minoria dos casos, rutura do baço e trombocitopenia (ver secção 4.4).

Efeitos indesejáveis possivelmente relacionados com a terapêutica com Neupogen e que normalmente ocorreram em < 2% dos doentes com NCG são a reação no local de injeção, cefaleias, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporose e erupção cutânea.

Com o uso prolongado, foi também notificada vasculite cutânea em 2% dos doentes com NCG.

Em doentes com VIH

Esplenomegalia foi notificada como relacionada com o tratamento com Neupogen em < 3% dos doentes. Em todos os casos, o exame físico mostrou que este aumento era ligeiro ou moderado e que o decurso clínico foi benigno; nenhum dos doentes teve um diagnóstico de hiperesplenismo e nenhum dos doentes foi sujeito a esplenectomia. Como a esplenomegalia é um facto comum em doentes com infeção por VIH e está presente em vários graus na maior parte dos doentes com SIDA, a relação com o tratamento com Neupogen é incerta (ver secção 4.4).

d. População pediátrica

Dados provenientes de ensaios clínicos em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de Neupogen são similares tanto em adultos como em crianças que estejam a fazer quimioterapia citotóxica sugerindo que não existem diferenças relacionadas com a idade na farmacocinética do filgrastim. O único acontecimento adverso notificado de forma consistente foi a dor musculoesquelética, que não diverge da experiência com a população adulta.

Não existem dados suficientes que nos permitam avaliar a utilização de Neupogen na população pediátrica.

e. Outras populações especiais

Uso na geriatria

De uma forma global não foram observadas diferenças na segurança ou efetividade entre doentes com idade superior a 65 anos quando comparados com adultos mais jovens (idade >18 anos) a receber quimioterapia citotóxica e a experiência clínica não

identificou diferenças na resposta entre doentes geriátricos e adultos mais jovens. Não existem dados suficientes para avaliar a utilização de Neupogen na população geriátrica noutras indicações aprovadas de Neupogen.

Doentes pediátricos com NCG

Foram notificados casos de diminuição da densidade óssea e osteoporose em doentes pediátricos com neutropenia crónica grave a receber tratamento crónico com Neupogen. A partir de dados de ensaios clínicos a frequência foi estimada como “frequente”.

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

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)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os efeitos da sobredosagem com Neupogen não foram estabelecidos. A suspensão da terapêutica com Neupogen 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 Fármacoterapêutico: 4.2 Sangue. Fatores de crescimento estimulantes da hematopoiese. Citoquinas, Código ATC: L03AA02

O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea. Neupogen 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 neutropenia crónica grave, o filgrastim pode também induzir um aumento menor no número de eosinófilos e basófilos circulantes relativamente ao inicial; alguns destes doentes podem ter já eosinofilia ou basofilia 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 quimiotáxica. 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, o uso de antibióticos e o tempo de hospitalização após quimioterapia de indução para o tratamento da leucemia mieloblástica aguda ou terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea. A incidência de febre e infeções documentadas não foi reduzida nestes quadros clínicos. A duração da febre não diminuiu nos doentes sob terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

O uso de filgrastim quer isoladamente, quer após quimioterapia citotóxica, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico. Estas células autólogas, progenitoras do sangue periférico (CPSPs), 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 CPSPs acelera a recuperação hematopoiética reduzindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas.

Os recetores de células progenitoras do sangue periférico alogénicas mobilizadas com Neupogen 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 Europeu 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 de enxerto versus doença de hospedeiro (GvHD), 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 GvHD, 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 um 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 GvHD e TRM

Após tratamento com G-CSF depois de Transplante de Medula Óssea

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

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

bA análise inclui doentes a receber transplante de medula óssea durante este período

Uso de filgrastim para a mobilização de células progenitoras do sangue periférico em dadores saudáveis antes do transplante alogénico de células progenitoras do sangue periférico

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

O uso de filgrastim em doentes, crianças ou adultos, com neutropenia crónica grave (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.

O uso 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 nos 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

A depuração do filgrastim, após administração subcutânea ou 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 Neupogen 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 avaliado em estudos de toxicidade com doses repetidas até 1 ano de duração, que revelaram alterações atribuídas aos efeitos farmacológicos esperados incluído aumento dos leucócitos, hiperplasia mielóide da medula óssea, granulopoiese extramedular e hipertrofia esplênica. Estas alterações são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Os efeitos de filgrastim no desenvolvimento pré-natal foram estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa de filgrastim (80 µg/kg/dia) em coelhos durante o período de organogênese foi matematicamente tóxica e observou-se aumento de abortos espontâneos, perda pós-implementação, e diminuição do tamanho médio das ninhadas e peso dos fetos.

Com base em dados notificados por outro produto contendo filgrastim, semelhante a Neupogen, foram observados dados comparáveis mais um aumento de malformações fetais com uma dose de 100 µg/kg/dia, uma dose matematicamente tóxica que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 50-90 vezes às exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica de 5 µg/kg/dia. Neste estudo a dose na qual não foram observados efeitos adversos de toxicidade embrionária e fetal foi de 10 µg/kg/dia, o que corresponde a uma exposição sistémica de aproximadamente 3-5 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica.

Em ratos fêmea grávidas, não foi observada toxicidade materna ou fetal com doses até 575 µg/kg/dia. Na descendência de ratos fêmea grávidas administradas com filgrastim durante o período peri-natal e de aleitamento, apresentaram um atraso na diferenciação externa e um atraso no crescimento (≥ 20 µg/kg/dia), também uma ligeira redução da taxa de sobrevivência (100 µg/kg/dia).

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio*

Sorbitol (E420)

Polissorbato 80

Água para preparações injetáveis

* O acetato de sódio é formado pela titulação de ácido acético glacial com hidróxido de sódio.

6.2 Incompatibilidades

O Neupogen não deve ser diluído em soluções salinas.

O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de vidro e plástico.

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

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Do ponto de vista físico-químico ficou demonstrado a estabilidade da solução para perfusão 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, o armazenamento após preparação da solução para perfusão é da responsabilidade do utilizador, e não deve 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 asséptico.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a 2°C – 8°C.

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

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens com uma ou cinco seringas pré-cheias com 0,5 ml de Neupogen 48 solução injetável.

As seringas pré-cheias são feitas de vidro Tipo I e têm permanentemente anexadas na ponta uma agulha de aço inoxidável. A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex) ou borracha sintética. Ver secção 4.4.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se necessário, Neupogen pode ser diluído em 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 usadas.

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.

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

Quando diluído numa solução de glucose a 5%, Neupogen é compatível com vidro e vários plásticos, incluindo PVC, poliolefina (um co-polímero de polipropileno e polietileno) e polipropileno.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe BV.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

APROVADO EM 17-11-2015 INFARMED

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

N.º de registo: 3686284 - 1 unidade, 0,96 mg/ml, solução injetável em seringas pré-cheias

N.º de registo: 3686383 - 5 unidades, 0,96 mg/ml, solução injetável em seringas pré-cheias

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

Data da primeira autorização: 30 de julho de 2001

Data da última renovação: 27 de abril de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO