

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 30 milhões de unidades (MU)/300 microgramas de filgrastim em 0,5 ml (0,6 mg/ml) de solução injetável ou para perfusão.

O filgrastim é um fator metionil recombinante de estimulação das colónias de granulócitos humanos, produzido por tecnologia recombinante do ADN em *Escherichia coli* (BL21).

Excipiente com efeito conhecido:

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia

Concentrado para solução para perfusão em seringa pré-cheia

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Accofil é indicado para a redução da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para doenças malignas (com exceção da leucemia mieloide crónica e de síndromes mielodisplásicas) e para a redução da duração da neutropenia em doentes a fazerem terapêutica mieloablativa seguida de transplante da medula óssea, considerados como tendo um risco elevado de neutropenia grave prolongada. A segurança e eficácia de Accofil são similares nos adultos e crianças a receberem quimioterapia citotóxica.

Accofil é indicado para a mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSPs).

Em doentes, crianças ou adultos, com neutropenia congénita grave, cíclica ou idiopática com uma contagem absoluta de neutrófilos (ACN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, e com antecedentes de infeções graves ou recorrentes, há indicação para a administração a longo prazo de Accofil para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e duração de acontecimentos relacionados com infeção.

Accofil é indicado para o tratamento da neutropenia persistente (ANC inferior ou igual a $1,0 \times 10^9/l$) em doentes com infeção avançada pelo VIH, de modo a reduzir o risco de infeções bacterianas quando as outras opções existentes para lidar com a neutropenia não são apropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Accofil só deve ser administrada em colaboração com um centro de oncologia com experiência no tratamento com o fator de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF) e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e aférese devem

ser realizados em colaboração com um centro de oncologia/hematologia com experiência adequada neste campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas possa ser efetuada corretamente.

Posologia

Quimioterapia citotóxica estabelecida

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

A administração diária do filgrastim deve continuar até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Após uma quimioterapia estabelecida para tumores sólidos, linfomas e leucemia linfoide, prevê-se que a duração do tratamento necessária para atingir estes critérios seja no máximo de 14 dias. Após o tratamento de indução e consolidação para a leucemia mieloide aguda, a duração do tratamento poderá ser substancialmente maior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e esquema de quimioterapia citotóxica utilizada.

Nos doentes submetidos a quimioterapia citotóxica, observa-se um aumento transitório das contagens de neutrófilos, normalmente 1 a 2 dias após o início da terapêutica com filgrastim. No entanto, para se obter uma resposta terapêutica sustida, a terapêutica com filgrastim não deve ser interrompida antes que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Não se recomenda a interrupção prematura da terapêutica com filgrastim, antes de ser atingido o limiar mínimo previsto de neutrófilos.

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

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

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

Contagem de neutrófilo	Ajuste da dose de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 dias consecutivos	Diminuir 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	Descontinuar 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 novamente aumentada de acordo com os passos acima descritos.	

CAN = contagem absoluta de neutrófilos

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

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia é de 1,0 MU (10 µg)/kg/dia durante 5 a 7 dias consecutivos. Esquema de leucaférrese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6 são frequentemente suficientes. Noutras circunstâncias, podem ser necessárias leucaféreses adicionais. A administração de filgrastim deve continuar até à última leucaférrese.

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 terminar a quimioterapia até que o limiar

mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Deve efetuar-se a leucaférrese durante o período em que a CAN aumenta de $< 0,5 \times 10^9/l$ para $> 5,0 \times 10^9/l$. Para doentes que não foram submetidos a quimioterapia intensiva, uma leucaférrese é muitas vezes suficiente. Noutras circunstâncias, são recomendadas leucaféreses adicionais.

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

Para a mobilização de CPSP em dadores normais, o filgrastim deve ser administrado na dose de 1,0 MU (10 µg)/kg/dia durante 4 a 5 dias consecutivos. A leucaférrese deve ser iniciada no dia 5 devendo continuar, se necessário, até ao dia 6 com o objetivo de efetuar a colheita de 4×10^6 células CD34 $^{+}$ /kg de peso corporal do recetor.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita

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

Neutropenia idiopática ou cíclica

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

Ajustes posológicos

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

Em doentes com infecção por VIH

Para reversão da neutropenia

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

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

Para manutenção de uma contagem normal de neutrófilos

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

Populações especiais

Doentes Idosos

Os ensaios clínicos com filgrastim incluíram um pequeno número de doentes idosos. No entanto, não se realizaram estudos especiais neste grupo e, portanto, não podem ser feitas recomendações de dose específicas para este grupo etário.

Doentes com compromisso renal

Os estudos realizados com o filgrastim em doentes com compromisso grave da função hepática ou renal demonstram que exibe um perfil farmacocinético e farmacodinâmico semelhante ao observado em indivíduos normais. Não são necessários ajustes posológicos nestas circunstâncias.

Utilização pediátrica em situações de NCG e neoplasias

Sessenta e cinco por cento dos doentes estudados no programa de ensaios da NCG, tinham menos de 18 anos de idade. A eficácia do tratamento foi evidente neste grupo etário, que incluiu doentes em que a maioria tinha neutropenia congénita. Não se observaram diferenças nos perfis de segurança em doentes pediátricos tratados para NCG.

Dados de estudos clínicos em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos e em crianças a receberem quimioterapia citotóxica.

As recomendações posológicas em doentes pediátricos são as mesmas que nos adultos a receberem quimioterapia citotóxica mielossupressora.

Modo de administração

Quimioterapia citotóxica estabelecida

O filgrastim pode ser administrado por injeção subcutânea diária ou por perfusão intravenosa diária diluído em solução de glucose a 5% administrada durante 30 minutos (ver secção 6.6). Na maior parte dos casos prefere-se a via subcutânea. Existe alguma evidência obtida num estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. Contudo, não foi estabelecida a relevância clínica desta observação em relação à administração de doses múltiplas. A escolha da via dependerá das circunstâncias clínicas individuais.

Doentes tratados com terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea

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

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

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 glucose a 5% (ver secção 6.6).

Filgrastim para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora

O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

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

O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

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

Em doentes com infecção por VIH

Reversão da neutropenia ou manutenção da contagem normal de neutrófilos: filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Advertências e precauções especiais para todas as indicações

Hipersensibilidade

Foram notificados casos de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas, em doentes tratados com filgrastim, que ocorreram no início do tratamento ou durante o tratamento subsequente. Interromper permanentemente o filgrastim em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar filgrastim a doentes com antecedentes de hipersensibilidade ao filgrastim ou ao pegfilgrastim.

Acontecimentos adversos pulmonares

Acontecimentos adversos pulmonares, em particular doença pulmonar intersticial, após administração de G-CSF. Doentes com uma história recente de infiltrações pulmonares ou de pneumonia podem estar em maior risco. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia associados a sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar pode ser indicativo de sintomas preliminares de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). Filgrastim deve ser descontinuado e administrado o tratamento apropriado.

Glomerulonefrite

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

Síndrome de transudação capilar

Foi notificado síndrome de transudação capilar, a qual pode colocar a vida em risco caso o tratamento seja retardado, após a administração do fator de estimulação de colónias de granulócitos, que se caracteriza por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas de síndrome de transudação capilar devem ser vigiados de perto e receber tratamento sintomático convencional, o que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Esplenomegalia e rutura esplénica

Foram notificados casos pouco frequentes de esplenomegalia e de rutura esplénica, geralmente assintomáticos, após a administração de filgrastim em doentes e dadores saudáveis. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. Como tal, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ultrassonografia). Um diagnóstico de rutura do baço deve ser considerado em dadores e/ou doentes que apresentem dor abdominal do quadrante superior esquerdo ou dor em pontada no ombro esquerdo.. Observou-se que reduções da dose de filgrastim retardavam ou paravam a progressão da hipertrofia esplénica em doentes com neutropenia crónica grave, sendo necessária uma esplenectomia em 3% dos doentes.

Crescimento de células malignas

O fator estimulador das colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mieloïdes *in vitro* e podem observar-se efeitos semelhantes em algumas células não mieloïdes *in vitro*.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloïde crónica

A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielógena crónica não foram estabelecidas. Filgrastim não é indicado para utilização nestas situações. Deve ter-se especial cuidado para distinguir o diagnóstico de transformação blástica de uma leucemia mieloïde crónica do de uma leucemia mieloïde aguda.

Leucemia mieloïde aguda

Tendo em consideração os dados limitados de segurança e eficácia em doentes com LMA secundária, o filgrastim deve ser administrado com precaução. A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com LMA *de novo*, com menos de 55 anos de idade e com indicadores citogenéticos favoráveis [t(8;21), t(15;17), e inv(16)] não foram estabelecidas.

Trombocitopenia

Foram notificados casos de trombocitopenia em doentes a receber filgrastim. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas cuidadosamente, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve-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 leucócitos iguais ou superiores a $100 \times 10^9/l$ em menos de 5% dos doentes oncológicos medicados com filgrastim em doses superiores a 0,3 MU/kg/dia (3 µg/kg/dia). Não foram notificados quaisquer efeitos indesejáveis diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. Contudo, devido aos riscos potenciais associados a leucocitose grave, deve ser realizada uma contagem de leucócitos em intervalos regulares durante a terapêutica com filgrastim. Se as contagens de leucócitos excederem $50 \times 10^9/l$ após o limiar mínimo previsto, o filgrastim deve ser imediatamente descontinuado. Quando administrado para mobilização de CPSP, o filgrastim deve ser interrompido ou a sua dose reduzida se a contagem de leucócitos aumentar para valores superiores a $70 \times 10^9/l$.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. As taxas de produção de anticorpos contra o filgrastim são geralmente baixas. Como é de prever com todos os medicamentos de origem biológica, desenvolvem-se anticorpos de ligação; contudo, até à data, não foram associados a atividade neutralizante.

Aortite

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

Advertências e precauções especiais associadas a comorbilidades

Osteoporose

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

Precauções especiais em doentes oncológicos

Filgrastim não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica para além dos

regimes posológicos estabelecidos.

Riscos associados ao aumento das doses de quimioterapia

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

Efeitos da quimioterapia nos eritrócitos e trombócitos

O tratamento com filgrastim isolado não previne a trombocitopenia nem a anemia causadas pela quimioterapia mielossupressora. Devido ao potencial de administração de doses mais elevadas de quimioterapia (por exemplo, as doses máximas do esquema prescrito), o doente pode ter um maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular do número de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se um cuidado especial quando se administram medicamentos quimioterapêuticos em monoterapia ou em associação, que são conhecidos por causarem trombocitopenia grave.

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

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

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos de filgrastim em doentes com uma diminuição substancial das células progenitoras mieloides. O filgrastim atua primariamente nos precursores de neutrófilos para exercer o seu efeito no aumento das contagens de neutrófilos. Portanto, em doentes com uma diminuição do número de precursores, a resposta de neutrófilos pode estar diminuída (como, por exemplo, em doentes tratados com quimioterapia ou radioterapia extensiva, ou naqueles com infiltração tumoral da medula óssea).

Foram notificadas ocasionalmente vasculopatias, incluindo doença veno-occlusiva e perturbações do volume de líquidos em doentes submetidos a quimioterapia em doses elevadas, seguida de transplantação.

Foram notificados casos de doença do enxerto versus hospedeiro (DEvH) e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplante alogénico de medula óssea (ver secção 4.8 e 5.1).

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com fator de crescimento foi associado a anomalia transitória da imagiologia óssea. Este facto deve ser considerado quando se interpretam resultados imanológicos ósseos.

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização de CPSP

Mobilização

Não existem comparações prospetivamente aleatorizadas dos dois métodos recomendados de mobilização (filgrastim utilizado em monoterapia ou em associação com quimioterapia mielossupressora) na mesma população de doentes. O grau de variação entre doentes e entre doseamentos laboratoriais das células CD34⁺ significa que é difícil fazer-se uma comparação direta

entre diferentes estudos. Portanto, é difícil recomendar um método ótimo. A escolha do método de mobilização deve ser considerada em relação aos objetivos globais do tratamento de cada doente individual.

Exposição anterior a agentes citotóxicos

Os doentes que foram submetidos previamente a terapêutica mielossupressora muito intensa, podem não apresentar suficiente mobilização de CPSP para obter a colheita mínima recomendada ($2,0 \times 10^6$ células CD34 $^+$ /kg) ou aceleração da recuperação das plaquetas na mesma proporção.

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades específicas do conjunto de células progenitoras hematopoiéticas e podem afetar negativamente a mobilização das células progenitoras. Fármacos tais como o melfalano, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante períodos prolongados antes das tentativas de mobilização de células progenitoras, podem diminuir a colheita de células progenitoras. No entanto, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU individuais concomitantemente com o filgrastim demonstrou ser eficaz na mobilização de células progenitoras. Quando se prevê um transplante de CPSP, é aconselhável planejar o procedimento para mobilização das células estaminais no início do ciclo de tratamento do doente. Deve tomar-se especial atenção ao número de células progenitoras mobilizadas nestes doentes antes da administração de quimioterapia em doses elevadas. Se as colheitas forem inadequadas, medidas pelos critérios acima mencionados, devem considerar-se outras formas de tratamento alternativas que não exijam suporte de células progenitoras.

Avaliação das colheitas de células progenitoras

Na avaliação do número de células progenitoras colhidas em doentes tratados com filgrastim, deve 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 utilizada e as recomendações de números baseadas em estudos efetuados noutros laboratórios devem ser interpretadas com precaução.

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

A recomendação de uma colheita mínima $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34 $^+$ /kg baseia-se em trabalhos publicados sobre reconstituição hematológica adequada. Colheitas superiores parecem estar relacionadas com uma recuperação mais rápida e as colheitas inferiores a uma recuperação mais lenta.

Precauções especiais em dadores normais submetidos a mobilização de CPSP

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

A mobilização de CPSP deve ser considerada apenas em dadores que cumpram critérios de elegibilidade clínicos e laboratoriais normais para a doação de células estaminais com uma atenção especial aos valores hematológicos e às doenças infeciosas. A segurança e eficácia do filgrastim não foram avaliadas em dadores saudáveis com menos de 16 anos ou com mais de 60 anos.

Foi observada trombocitopenia transitória (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) após a administração de filgrastim e de leucaférrese em 35% dos indivíduos estudados. Entre estes, dois casos de plaquetas com valores $< 50 \times 10^9/l$ foram notificados e atribuídos ao procedimento de leucaférrese. Se for necessário mais do que uma leucaférrese, deve prestar-se atenção especial aos dadores com um número de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ antes da leucaférrese; em geral, as aféreses não devem ser efetuadas se os valores de plaquetas forem $< 75 \times 10^9/l$.

As leucaféreses não devem ser efetuadas em dadores que tomam anticoagulantes ou que tenham

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

Precauções especiais em receptores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim

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

Precauções especiais em doentes NCG

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

Contagem das células sanguíneas

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

Transformação em leucemia mieloide ou síndrome mielodisplásica

Deve tomar-se precaução 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 realizados hemogramas com a fórmula leucocitária e a contagem de plaquetas, e uma avaliação da morfologia e do cariotípico da medula óssea.

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

Outras precauções especiais

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

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

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

Precauções especiais em doentes com infecção por VIH

Contagem das células sanguíneas

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser frequentemente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas da terapêutica com filgrastim. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de filgrastim e com um aumento considerável da contagem de neutrófilos. Recomenda-se que a CAN seja determinada diariamente durante os primeiros 2 a 3 dias de administração de filgrastim. Depois disso, recomenda-se que a CAN seja avaliada pelo menos duas

vezes por semana durante as primeiras duas semanas e posteriormente uma vez por semana ou uma vez em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante a administração intermitente com 30 MU (300 microgramas)/dia de filgrastim podem existir grandes flutuações na CAN dos doentes com o decorrer do tempo. Com o objetivo de determinar o limiar mínimo ou a CAN mínima de um doente, recomenda-se que as colheitas de sangue para avaliação da CAN sejam efetuadas imediatamente antes de todas as administrações programadas de filgrastim.

Risco associado ao aumento das doses de medicamentos mielossupressores

O tratamento com filgrastim isolado não exclui a possibilidade de trombocitopenia e anemia devidas a medicamentos mielossupressores. Devido ao potencial de serem administradas doses mais elevadas ou um maior número deste tipo de medicamentos com a terapêutica com filgrastim, o doente pode estar em maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular das contagens das células sanguíneas (ver acima).

Infeções e neoplasias que causam mielossupressão

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

Todos os doentes

Accofil 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.

Accofil contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de filgrastim quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia citotóxica mielossupressora. Considerando a sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia. Existem dados preliminares, obtidos num grupo pequeno de doentes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluorouracilo, que indicam que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada.

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

Como o lítio promove a libertação de neutrófilos, é provável que possa potenciar o efeito do filgrastim. Apesar desta interação não ter sido formalmente investigada, não existe qualquer

evidência de que tal interação possa ser prejudicial.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Observou-se um aumento da incidência de perda embrionária em coelhos em vários múltiplos da exposição clínica e na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Existem notificações na literatura onde foi demonstrada a passagem transplacentar de filgrastim em mulheres grávidas. O filgrastim não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se filgrastim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para 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

O filgrastim não teve efeitos sobre o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Accofil sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos.

Podem ocorrer tonturas após a administração de Accofil (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

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 transudação capilar, esplenomegalia grave/rutura esplénica, transformação em síndrome mielodisplásica ou leucemia em doentes com NCG, DEvH em doentes que receberam transferência alogénica de medula óssea ou transplante de células progenitoras do sangue periférico e crises falciformes em doentes com anemia de células falciformes.

As reações adversas notificadas mais frequentemente são pirexia, dor musculosquelética (que inclui dor óssea, lombalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculosquelética, dor torácica musculosquelética, dor no pescoço), anemia, vômitos e náuseas. Em ensaios clínicos em doentes oncológicos, a dor musculosquelética foi ligeira ou moderada em 10 % dos doentes e grave em 3% dos doentes.

Resumo tabular de reações adversas

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

A avaliação de efeitos indesejáveis baseia-se nos seguintes dados de frequência:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações		Sépsis 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 de células falciformes com crise
Doenças do sistema imunitário			Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro ^b Hipersensibilidade ^a Hipersensibilidade ao medicamento	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite ^a Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	Hiperuricemia Aumento do ácido úrico sanguíneo	Diminuição da glicemia Pseudogota ^a (condrocalcino por pirofosfato) Perturbações do volume de líquidos
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^a	Tonturas Hipostesia Parestesia		
Vasculopatias		Hipotensão Hipertensão	Doença veno-occlusiva ^d	Síndrome de transudação 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	

**Classe de Sistemas
de Órgãos do
MedDRA**

Reações adversas				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
			Doença pulmonar intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^{a,e} Vómitos ^{a,e} Náuseas ^a	Obstipação ^e Dor oral		
Afeções hepatobiliares		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea Hepatomegalia	Aumento da gama-glutamil transferase Aumento da aspartato aminotransferase	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Erupção maculopapular Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) Vasculite cutânea ^a	
Afeções musculosquelética s e dos tecidos conjuntivos	Dor musculosquelética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação de artrite reumatoide
Doenças renais e urinárias		Disúria Hematúria	Proteinúria	Anomalias na urina Glomerulonefrite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^a Inflamação das mucosas ^a Pirexia	Dor no peito ^a Astenia ^a Dor ^a Mal-estar ^e Edema periférico ^e	Reação no local de injeção	

**Classe de Sistemas
de Órgãos do
MedDRA**

	Reações adversas			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação à transfusão ^e		

^a Ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas

^b Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes após transplantação alogénica de medula óssea (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas).

^c Inclui dor óssea, lombalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculosquelética, dor torácica musculosquelética, dor no pescoço

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

^e Acontecimentos adversos com incidência mais elevada em doentes tratados com filgrastim em comparação com o placebo e associados a sequelas da neoplasia maligna subjacente ou à quimioterapia citotóxica

Descrição de reações adversas selecionadas

DEvH

Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplantação alogénica de medula óssea (ver secções 4.4 e 5.1).

Síndrome de transudação capilar

Foram notificados casos de síndrome de transudação capilar com o uso do fator de estimulação de colónias de granulócitos. Estes ocorreram, de uma maneira geral, em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplas medicações de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

Síndrome de Sweet

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) em doentes tratados com filgrastim.

Acontecimentos adversos pulmonares

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram notificados efeitos adversos pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar em alguns casos que evoluíram para insuficiência respiratória ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), que pode ser fatal (ver secção 4.4).

Esplenomegalia e de rutura esplénica

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

Hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão no tratamento inicial ou em tratamentos subsequentes em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. No global, as notificações foram mais frequentes após administração IV. Em alguns casos, os sintomas recorreram com novas administrações, sugerindo uma relação causal. O filgrastim deve ser descontinuado de forma permanente em doentes que apresentem reações alérgicas graves.

Vasculite cutânea

Foi notificada vasculite cutânea em doentes tratados com filgrastim. O mecanismo da vasculite em doentes tratados com filgrastim é desconhecido. Durante a utilização prolongada foi notificada vasculite cutânea em 2% dos doentes com NCG.

Pseudogota (condrocalcinose por pirofosfato)

Foram notificados casos de pseudo-gota (condrocalcinose por pirofosfato) em doentes oncológicos tratados com filgrastim.

Leucocitose

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

População Pediátrica

Dados de estudos clínicos com filgrastim em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos e crianças a receberem quimioterapia citotóxica, o que sugere não haver quaisquer diferenças relacionadas com a idade na farmacocinética de filgrastim. O único acontecimento adverso consistentemente comunicado foi dor musculosquelética, a qual não é diferente da experiência existente na população adulta.

Existem dados insuficientes para se efetuar uma avaliação mais aprofundada da utilização de filgrastim em indivíduos pediátricos.

Outras populações especiais

Utilização em Geriatria

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre indivíduos com mais de 65 anos de idade em relação a indivíduos jovens adultos (> 18 anos) que receberam quimioterapia citotóxica e a experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre doentes, idosos e jovens adultos. Não existem dados suficientes para avaliar o uso Accofil em indivíduos geriátricos para outras indicações Accofil aprovadas.

Doentes pediátricos com NCG

Têm sido notificados casos de diminuição da densidade óssea e osteoporose em doentes pediátricos com neutropenia crónica grave recebendo tratamento crónico com filgrastim.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Accofil é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea. Accofil contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) causa, num período de 24 horas, aumentos marcados das contagens de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos. Em alguns doentes com NCG, o filgrastim também pode induzir um pequeno aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes em relação aos valores iniciais; alguns destes doentes podem apresentar eosinofilia ou basofilia antes do tratamento. O aumento das contagens de neutrófilos é dependente da dose, nas doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao filgrastim apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocitária e quimiotática. Após a suspensão do tratamento com filgrastim, o número de neutrófilos circulantes diminui em 50% no período de 1 a 2 dias e volta aos valores normais no período de 1 a 7 dias.

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

A utilização de filgrastim, quer em monoterapia quer após quimioterapia, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico. Estas CPSP autólogas podem ser colhidas e perfundidas após terapêutica citostática de dose elevada, quer em substituição, quer como complemento do transplante de medula óssea. A perfusão de CPSP acelera a recuperação hematopoiética diminuindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas. Os receptores de CPSPs alogénicas mobilizadas com filgrastim tiveram uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa do tempo até à recuperação não suportada de plaquetas, em comparação com a transplantação alogénica da medula óssea.

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

Risco relativo (IC de 95%) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea (MO) ^a					
Publicação	Período do estudo	N	DEvH de grau agudo II-IV	DEvH crónica	MRT
Meta-análise (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)

Risco relativo (IC de 95%) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea (MO) ^a					
Publicação	Período do estudo	N	DEvH de grau agudo II-IV	DEvH crónica	MRT
Estudo retrospectivo europeu (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudo retrospectiva internacional (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aA análise inclui estudos que envolveram transplante de MO durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF

^bA análise inclui doentes que receberam transplante de MO durante este período

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea das doses recomendadas, as concentrações séricas permaneceram acima de 10 ng/ml durante 8-16 horas.

Distribuição

O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 ml/kg.

Eliminação

Demonstrou-se que a depuração de filgrastim tem uma farmacocinética de primeira ordem após administração subcutânea e intravenosa. A semivida de eliminação sérica do filgrastim é aproximadamente de 3,5 horas com uma velocidade de depuração de cerca de 0,6 ml/min/kg. A perfusão contínua de Accofil durante um período até 28 dias, em doentes em fase de recuperação de um transplante autólogo de medula óssea, não produziu qualquer evidência de acumulação e resultou em semividas de eliminação comparáveis.

Linearidade

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de filgrastim, quer administrado por via intravenosa quer por via subcutânea.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O filgrastim foi estudado em estudos de toxicidade de dose repetida com a duração de um ano, que revelaram alterações atribuíveis às ações farmacológicas previstas incluindo aumento de leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiese extramedular e hipertrofia do baço. Todas estas alterações sofreram reversão após descontinuação do tratamento.

Os efeitos do filgrastim no desenvolvimento pré-natal foram estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa de filgrastim (80 µg/kg/dia) a coelhos durante o período da organogénesis foi tóxica para a mãe e observou-se um aumento de abortos espontâneos e perdas pós-implantação e uma diminuição do tamanho médio das crias vivas e do peso fetal.

Com base em dados comunicados para outro produto de filgrastim semelhante a Accofil, observaram-se resultados comparáveis além de aumento de malformações fetais na dose de 100 µg/kg/dia, uma dose tóxica materna que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 50-90 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica de 5 µg/kg/dia. Neste estudo, o nível de efeito adverso não observado para a toxicidade embrio-fetal foi de 10 µg/kg/dia que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 3-5 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica.

Em ratos gestantes, não se observou toxicidade materna ou fetal em doses até 575 µg/kg/dia. A descendência de ratos, à qual se administrou filgrastim durante os períodos peri-natal e de lactação, apresentou um atraso da diferenciação externa e um atraso do crescimento (>20 µg/kg/dia) e uma redução ligeira da taxa de sobrevida (100 µg/kg/dia).

Não se observou qualquer efeito do filgrastim na fertilidade de ratos macho ou fêmea.

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

Accofil não pode ser diluído com 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

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.

A exposição accidental apenas uma vez a temperaturas de congelação não afeta adversamente a estabilidade de Accofil. Se a exposição tiver sido superior a 48 horas ou tiver sido congelado mais do que uma vez, então Accofil 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 refrigerado novamente e deve ser eliminado.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A estabilidade físico-química em uso para utilização da solução diluída para perfusão foi demonstrada como sendo de 30 horas a 25°C ± 2°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, as condições e os prazos de conservação da solução em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder 30 horas a 25°C ± 2°C, exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As seringas pré-cheias de vidro Tipo I com uma agulha de aço inoxidável na ponta, permanentemente instalada e com marcações de 1/40 impressas para graduações de 0,1 ml até 1 ml no corpo. A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (ver secção 4.4). Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Cada embalagem contém uma, três, cinco, sete ou dez seringas pré-cheias, com ou sem proteção de segurança para a agulha e compressas com álcool. As embalagens sem blister são para seringas sem proteção de segurança para a agulha. As embalagens blister são para seringas individuais com proteção de segurança para a agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se necessário, Accofil pode ser diluído em glucose a 5%. Não se recomenda, em circunstância alguma, uma diluição para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas após adição de 0,2 ml de solução de albumina sérica humana de 200 mg/ml (20%).

O Accofil não contém conservantes. Tendo em conta o possível risco de contaminação microbiana, as seringas pré-cheias Accofil destinam-se somente a ser utilizadas uma única vez.

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

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

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para prevenir picada accidental pela agulha. Isto não afeta a operação normal da seringa. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo. Segure bem na pele até a injeção estar concluída. Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo. A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha.

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

Administrar a dose de acordo com o protocolo padrão.

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/001
EU/1/14/946/002
EU/1/14/946/005
EU/1/14/946/006
EU/1/14/946/007
EU/1/14/946/008
EU/1/14/946/009
EU/1/14/946/010
EU/1/14/946/017

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

Data da primeira autorização: 18.09.2014

Data da última renovação: 12 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

O filgrastim é um fator metionil recombinante de estimulação das colónias de granulócitos humanos é produzido por tecnologia recombinante do ADN em *Escherischia. coli* (BL21).

Excipiente com efeito conhecido:

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia

Concentrado para solução para perfusão em seringa pré-cheia

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Accofil é indicado para a redução da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para doenças malignas (com exceção da leucemia mieloide crónica e de síndromes mielodisplásicas) e para a redução da duração da neutropenia em doentes a fazerem terapêutica mieloablativa seguida de transplante da medula óssea, considerados como tendo um risco elevado de neutropenia grave prolongada. A segurança e eficácia de Accofil são similares nos adultos e crianças a receberem quimioterapia citotóxica.

Accofil é indicado para a mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSPs).

Em doentes, crianças ou adultos, com neutropenia congénita grave, cíclica ou idiopática com uma contagem absoluta de neutrófilos (ACN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, e com antecedentes de infeções graves ou recorrentes, há indicação para a administração a longo prazo de Accofil para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e duração de acontecimentos relacionados com infeção.

Accofil é indicado para o tratamento da neutropenia persistente (ANC inferior ou igual a $1,0 \times 10^9/l$) em doentes com infeção avançada pelo VIH, de modo a reduzir o risco de infeções bacterianas quando as outras opções existentes para lidar com a neutropenia não são apropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Accofil só deve ser administrada em colaboração com um centro de oncologia com experiência no tratamento com o fator de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e aférese devem ser realizados em colaboração com um centro de oncologia/hematologia com experiência adequada

nesta campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas possa ser efetuada corretamente.

Posologia

Quimioterapia citotóxica estabelecida

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

A administração diária do filgrastim deve continuar até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Após uma quimioterapia estabelecida para tumores sólidos, linfomas e leucemia linfoide, prevê-se que a duração do tratamento necessária para atingir estes critérios seja no máximo de 14 dias. Após o tratamento de indução e consolidação para a leucemia mieloide aguda, a duração do tratamento poderá ser substancialmente maior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e esquema de quimioterapia citotóxica utilizada.

Nos doentes submetidos a quimioterapia citotóxica, observa-se um aumento transitório das contagens de neutrófilos, normalmente 1 a 2 dias após o início da terapêutica com filgrastim. No entanto, para se obter uma resposta terapêutica sustida, a terapêutica com filgrastim não deve ser interrompida antes que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Não se recomenda a interrupção prematura da terapêutica com filgrastim, antes de ser atingido o limiar mínimo previsto de neutrófilos.

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

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

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

Contagem de neutrófilo	Ajuste da dose de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 dias consecutivos	Diminuir 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	Descontinuar 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 novamente aumentada de acordo com os passos acima descritos.	

CAN = contagem absoluta de neutrófilos

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

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia é de 1,0 MU (10 µg)/kg/dia durante 5 a 7 dias consecutivos. Esquema de leucaférrese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6 são frequentemente suficientes. Noutras circunstâncias, podem ser necessárias leucaféreses adicionais. A administração de filgrastim deve continuar até à última leucaférrese.

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 terminar a quimioterapia até que o limiar

mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Deve efetuar-se a leucaférrese durante o período em que a CAN aumenta de $< 0,5 \times 10^9/l$ para $> 5,0 \times 10^9/l$. Para doentes que não foram submetidos a quimioterapia intensiva, uma leucaférrese é muitas vezes suficiente. Noutras circunstâncias, são recomendadas leucaféreses adicionais.

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

Para a mobilização de CPSP em dadores normais, o filgrastim deve ser administrado na dose de 1,0 MU (10 µg)/kg/dia durante 4 a 5 dias consecutivos. A leucaférrese deve ser iniciada no dia 5 devendo continuar, se necessário, até ao dia 6 com o objetivo de efetuar a colheita de 4×10^6 células CD34 $^+$ /kg de peso corporal do recetor.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita

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

Neutropenia idiopática ou cíclica

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

Ajustes posológicos

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

Em doentes com infecção por VIH

Para reversão da neutropenia

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

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

Para manutenção de uma contagem normal de neutrófilos

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

Populações especiais

Doentes Idosos

Os ensaios clínicos com filgrastim incluíram um pequeno número de doentes idosos. No entanto, não se realizaram estudos especiais neste grupo e, portanto, não podem ser feitas recomendações de dose específicas para este grupo etário.

Doentes com compromisso renal

Os estudos realizados com o filgrastim em doentes com compromisso grave da função hepática ou renal demonstram que exibe um perfil farmacocinético e farmacodinâmico semelhante ao observado em indivíduos normais. Não são necessários ajustes posológicos nestas circunstâncias.

Utilização pediátrica em situações de NCG e neoplasias

Sessenta e cinco por cento dos doentes estudados no programa de ensaios da NCG, tinham menos de 18 anos de idade. A eficácia do tratamento foi evidente neste grupo etário, que incluiu doentes em que a maioria tinha neutropenia congénita. Não se observaram diferenças nos perfis de segurança em doentes pediátricos tratados para NCG.

Dados de estudos clínicos em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos e em crianças a receberem quimioterapia citotóxica.

As recomendações posológicas em doentes pediátricos são as mesmas que nos adultos a receberem quimioterapia citotóxica mielossupressora.

Modo de administração

Quimioterapia citotóxica estabelecida

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 obtida num estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. Contudo, não foi estabelecida a relevância clínica desta observação em relação à administração de doses múltiplas. A escolha da via dependerá das circunstâncias clínicas individuais.

Doentes tratados com terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea

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

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

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 glucose a 5% (ver secção 6.6).

Filgrastim para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora

O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

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

O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

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

Em doentes com infeção por VIH

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Advertências e precauções especiais para todas as indicações

Hipersensibilidade

Foram notificados casos de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas, em doentes tratados com filgrastim, que ocorreram no início do tratamento ou durante o tratamento subsequente. Interromper permanentemente o filgrastim em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar filgrastim a doentes com antecedentes de hipersensibilidade ao filgrastim ou ao pegfilgrastim.

Acontecimentos adversos pulmonares

Acontecimentos adversos pulmonares, em particular doença pulmonar intersticial, após administração de G-CSF. Doentes com uma história recente de infiltrações pulmonares ou de pneumonia podem estar em maior risco. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia associados a sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar pode ser indicativo de sintomas preliminares de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). Filgrastim deve ser descontinuado e administrado o tratamento apropriado.

Glomerulonefrite

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

Síndrome de transudação capilar

Foi notificado síndrome de transudação capilar, a qual pode colocar a vida em risco caso o tratamento seja retardado, após a administração do fator de estimulação de colónias de granulócitos, que se caracteriza por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas de síndrome de transudação capilar devem ser vigiados de perto e receber tratamento sintomático convencional, o que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Esplenomegalia e rutura esplénica

Foram notificados casos pouco frequentes de esplenomegalia e de rutura esplénica, geralmente assintomáticos, após a administração de filgrastim em doentes e dadores saudáveis. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. Como tal, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ultrassonografia). Um diagnóstico de rutura do baço deve ser considerado em dadores e/ou doentes que apresentem dor abdominal do quadrante superior

esquerdo ou dor em pontada no ombro esquerdo. Observou-se que reduções da dose de filgrastim retardavam ou paravam a progressão da hipertrofia esplénica em doentes com neutropenia crónica grave, sendo necessária uma esplenectomia em 3% dos doentes.

Crescimento de células malignas

O fator estimulador das colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mieloïdes *in vitro* e, podem observar-se efeitos semelhantes em algumas células não mieloïdes *in vitro*.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crónica

A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielógena crónica não foram estabelecidas. Filgrastim não é indicado para utilização nestas situações. Deve ter-se especial cuidado para distinguir o diagnóstico de transformação blástica de uma leucemia mieloide crónica do de uma leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Tendo em consideração os dados limitados de segurança e eficácia em doentes com LMA secundária, o filgrastim deve ser administrado com precaução. A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com LMA *de novo*, com menos de 55 anos de idade e com indicadores citogenéticos favoráveis [t(8;21), t(15;17), e inv(16)] não foram estabelecidas.

Trombocitopenia

Foram notificados casos de trombocitopenia em doentes a receber filgrastim. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas cuidadosamente, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve-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 leucócitos iguais ou superiores a $100 \times 10^9/l$ em menos de 5% dos doentes oncológicos medicados com filgrastim em doses superiores a 0,3 MUI/kg/dia (3 µg/kg/dia). Não foram notificados quaisquer efeitos indesejáveis diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. Contudo, devido aos riscos potenciais associados a leucocitose grave, deve ser realizada uma contagem de leucócitos em intervalos regulares durante a terapêutica com filgrastim. Se as contagens de leucócitos excederem $50 \times 10^9/l$ após o limiar mínimo previsto, o filgrastim deve ser imediatamente descontinuado. Quando administrado para mobilização de CPSP, o filgrastim deve ser interrompido ou a sua dose reduzida se a contagem de leucócitos aumentar para valores $>70 \times 10^9/l$.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. As taxas de produção de anticorpos contra o filgrastim são geralmente baixas. Como é de prever com todos os medicamentos de origem biológica, desenvolvem-se anticorpos de ligação; contudo, até à data, não foram associados a atividade neutralizante.

Aortite

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

Osteoporose

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

Precauções especiais em doentes oncológicos

Filgrastim não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica para além dos

regimes posológicos estabelecidos.

Riscos associados ao aumento das doses de quimioterapia

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

Efeitos da quimioterapia nos eritrócitos e trombócitos

O tratamento com filgrastim isolado não previne a trombocitopenia nem a anemia causadas pela quimioterapia mielossupressora. Devido ao potencial de administração de doses mais elevadas de quimioterapia (por exemplo, as doses máximas do esquema prescrito), o doente pode ter um maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular do número de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se um cuidado especial quando se administram medicamentos quimioterapêuticos em monoterapia ou em associação, que são conhecidos por causarem trombocitopenia grave.

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

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda em doentes com cancro da mama e do pulmão
No contexto do estudo observacional na fase pós-comercialização, pegfilgrastim, em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia, tem sido associado ao desenvolvimento de síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mieloide aguda (LMA) em doentes com cancro da mama e do pulmão (ver secção 4.8). Monitorize os doentes com cancro da mama e do pulmão quanto a sinais e sintomas de SMD/LMA.

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos de filgrastim em doentes com uma diminuição substancial das células progenitoras mieloides. O filgrastim atua primariamente nos precursores de neutrófilos para exercer o seu efeito no aumento das contagens de neutrófilos. Portanto, em doentes com uma diminuição do número de precursores, a resposta de neutrófilos pode estar diminuída (como, por exemplo, em doentes tratados com quimioterapia ou radioterapia extensiva, ou naqueles com infiltração tumoral da medula óssea).

Foram notificadas ocasionalmente vasculopatias, incluindo doença veno-oclusiva e perturbações do volume de líquidos em doentes submetidos a quimioterapia em doses elevadas, seguida de transplantação.

Foram notificados casos de doença do enxerto versus hospedeiro (DEvH) e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplante alogénico de medula óssea (ver secção 4.8 e 5.1).

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com fator de crescimento foi associado a anomalia transitória da imagiologia óssea. Este facto deve ser considerado quando se interpretam resultados imanológicos ósseos.

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização de CPSP

Mobilização

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

método de mobilização deve ser considerada em relação aos objetivos globais do tratamento de cada doente individual.

Exposição anterior a agentes citotóxicos

Os doentes que foram submetidos previamente a terapêutica mielossupressora muito intensa, podem não apresentar suficiente mobilização de CPSP para obter a colheita mínima recomendada ($2,0 \times 10^6$ células CD34 $^+$ /kg) ou aceleração da recuperação das plaquetas na mesma proporção.

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades específicas do conjunto de células progenitoras hematopoiéticas e podem afetar negativamente a mobilização das células progenitoras. Fármacos tais como o melfalano, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante períodos prolongados antes das tentativas de mobilização de células progenitoras, podem diminuir a colheita de células progenitoras. No entanto, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU concomitantemente com o filgrastim demonstrou ser eficaz na mobilização de células progenitoras. Quando se prevê um transplante de CPSP, é aconselhável planejar o procedimento para mobilização das células estaminais no início do ciclo de tratamento do doente. Deve tomar-se especial atenção ao número de células progenitoras mobilizadas nestes doentes antes da administração de quimioterapia em doses elevadas. Se as colheitas forem inadequadas, medidas pelos critérios acima mencionados, devem considerar-se outras formas de tratamento alternativas que não exijam suporte de células progenitoras.

Avaliação das colheitas de células progenitoras

Na avaliação do número de células progenitoras colhidas em doentes tratados com filgrastim, deve 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 utilizada e as recomendações de números baseadas em estudos efetuados noutros laboratórios devem ser interpretadas com precaução.

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

A recomendação de uma colheita mínima $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34 $^+$ /kg baseia-se em trabalhos publicados sobre reconstituição hematológica adequada. Colheitas superiores parecem estar relacionadas com uma recuperação mais rápida e as colheitas inferiores a uma recuperação mais lenta.

Precauções especiais em dadores normais submetidos a mobilização de CPSP

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

A mobilização de CPSP deve ser considerada apenas em dadores que cumpram critérios de elegibilidade clínicos e laboratoriais normais para a doação de células estaminais com uma atenção especial aos valores hematológicos e às doenças infeciosas. A segurança e eficácia do filgrastim não foram avaliadas em dadores saudáveis com menos de 16 anos ou com mais de 60 anos.

Foi observada trombocitopenia transitória (plaquetas $<100 \times 10^9/l$) após a administração de filgrastim e de leucaférrese em 35% dos indivíduos estudados. Entre estes, dois casos de plaquetas com valores $<50 \times 10^9/l$ foram notificados e atribuídos ao procedimento de leucaférrese. Se for necessário mais do que uma leucaférrese, deve prestar-se atenção especial aos dadores com um número de plaquetas $<100 \times 10^9/l$ antes da leucaférrese; em geral, as aféreses não devem ser efetuadas se os valores de plaquetas forem $< 75 \times 10^9/l$.

As leucaféreses não devem ser efetuadas em dadores que tomam anticoagulantes ou que tenham

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

Precauções especiais em receptores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim

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

Precauções especiais em doentes NCG

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

Contagem das células sanguíneas

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

Transformação em leucemia mieloide ou síndrome mielodisplásica

Deve tomar-se precaução 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 realizados hemogramas com a fórmula leucocitária e a contagem de plaquetas, e uma avaliação da morfologia e do cariotípico da medula óssea. Em doentes com NCG tratados com filgrastim em ensaios clínicos, observou-se uma frequência baixa (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicas (SMD) ou de leucemia. Esta observação só foi feita em doentes com neutropenia congénita. As leucemias e as SMD são complicações naturais da doença e têm relação incerta com a terapêutica com filgrastim. Num subgrupo de aproximadamente 12% de doentes com avaliações citogenéticas normais no início, foram subsequentemente detetadas anomalias, incluindo monossomia 7, em avaliações de rotina repetidas. Atualmente, não é ainda claro se o tratamento a longo prazo de doentes com NCG pode predispor os doentes para anomalias citogenéticas, SMD ou transformação leucémica. Nestes doentes, recomenda-se a realização de exames morfológicos e citogenéticos da medula óssea em intervalos regulares (aproximadamente em intervalos 12 meses).

Outras precauções especiais

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

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

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

Precauções especiais em doentes com infecção por VIH

Contagem das células sanguíneas

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser frequentemente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas da terapêutica com filgrastim. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de filgrastim e com um aumento considerável da contagem de neutrófilos. Recomenda-se que a CAN seja determinada diariamente durante os primeiros 2 a 3 dias de administração de filgrastim. Depois disso, recomenda-se que a CAN seja avaliada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas e posteriormente uma vez por semana ou uma vez em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante a administração

intermitente com 30 MU (300 microgramas)/dia de filgrastim podem existir grandes flutuações na CAN dos doentes com o decorrer do tempo. Com o objetivo de determinar o limiar mínimo ou a CAN mínima de um doente, recomenda-se que as colheitas de sangue para avaliação da CAN sejam efetuadas imediatamente antes de todas as administrações programadas de filgrastim.

Risco associado ao aumento das doses de medicamentos mielossupressores

O tratamento com filgrastim isolado não exclui a possibilidade de trombocitopenia e anemia devidas a medicamentos mielossupressores. Devido ao potencial de serem administradas doses mais elevadas ou um maior número deste tipo de medicamentos com a terapêutica com filgrastim, o doente pode estar em maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular das contagens das células sanguíneas (ver acima).

Infeções e neoplasias que causam mielossupressão

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

Todos os doentes

Accofil 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.

Accofil contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de filgrastim quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia citotóxica mielossupressora. Considerando a sensibilidade das células mieloídes em divisão rápida à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia. Existem dados preliminares, obtidos num grupo pequeno de doentes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluorouracilo, que indicam que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada.

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Observou-se um aumento da incidência de perda embrionária em coelhos em vários múltiplos da exposição clínica e na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Existem notificações na literatura onde foi demonstrada a passagem transplacentar de filgrastim em mulheres grávidas.

O filgrastim não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se filgrastim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para 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

O filgrastim não teve efeitos sobre o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Accofil sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos.

Podem ocorrer tonturas após a administração de Accofil (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

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 transudação capilar, esplenomegalia grave/rutura esplénica, transformação em síndrome mielodisplásica ou leucemia em doentes com NCG, DEvH em doentes que receberam transferência alogénica de medula óssea ou transplante de células progenitoras do sangue periférico e crises falciformes em doentes com anemia de células falciformes.

As reações adversas notificadas mais frequentemente são pirexia, dor musculosquelética (que inclui dor óssea, lombalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculosquelética, dor torácica musculosquelética, dor no pescoço), anemia, vômitos e náuseas. Em ensaios clínicos em doentes oncológicos, a dor musculosquelética foi ligeira ou moderada em 10 % dos doentes e grave em 3% dos doentes.

Resumo tabular de reações adversas

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

A avaliação de efeitos indesejáveis baseia-se nos seguintes dados de frequência:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações		Sépsis 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 de células falciformes com crise
Doenças do sistema imunitário			Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro ^b Hipersensibilidade ^a Hipersensibilidade ao medicamento	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite ^e Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	Hiperuricemia Aumento do ácido úrico sanguíneo	Diminuição da glicemia Pseudogota ^a (condrocalcino por pirofosfato) Perturbações do volume de líquidos
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^a	Tonturas Hipostesia Parestesia		
Vasculopatias		Hipotensão Hipertensão	Doença veno-occlusiva ^d	Síndrome de transudação capilar ^a ,Aortite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemoptise ^e Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^{a,e} Epistaxe	Síndrome de dificuldade respiratória aguda ^a Insuficiência respiratória ^a Edema pulmonar ^a Doença pulmonar intersticial ^a	

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
			Infiltração pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^{a,e} Vómitos ^{a,e} Náuseas ^a	Obstipação ^e Dor oral		
Afeções hepatobiliares		Aumento da fosfatase alcalina Hepatomegalia	Aumento da gama-glutamil transferase Aumento da aspartato aminotransferase	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Erupção maculopapular	Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) Vasculite cutânea ^a
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculosquelética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação de artrite reumatoide
Doenças renais e urinárias		Disúria Hematúria	Proteinúria	Anomalias na urina Glomerulonefrite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^a Inflamação das mucosas ^a Pirexia	Dor no peito ^a Astenia ^a Dor ^a Mal-estar ^e Edema periférico ^e	Injeção no local de injeção	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e		Reação à transfusão ^e		

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
intoxicações				

^aVer secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas

^bForam notificados casos de DEvH e mortes em doentes após transplantação alogénica de medula óssea (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas).

^cInclui dor óssea, lombalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculosquelética, dor torácica musculosquelética, dor no pescoço

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

^eAcontecimentos adversos com incidência mais elevada em doentes tratados com filgrastim em comparação com o placebo e associados a sequelas da neoplasia maligna subjacente ou à quimioterapia citotóxica

Descrição de reações adversas selecionadas

DEvH

Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplantação alogénica de medula óssea (ver secções 4.4 e 5.1).

Síndrome de transudação capilar

Foram notificados casos de síndrome de transudação capilar com o uso do fator de estimulação de colónias de granulócitos. Estes ocorreram, de uma maneira geral, em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplas medicações de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

Síndrome de Sweet

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) em doentes tratados com filgrastim. A frequência foi calculada como pouco frequente com base em dados dos ensaios clínicos.

Acontecimentos adversos pulmonares

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram notificados efeitos adversos pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar em alguns casos que evoluíram para insuficiência respiratória ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), que pode ser fatal (ver secção 4.4).

Esplenomegalia e de rutura esplénica

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

Hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão no tratamento inicial ou em tratamentos subsequentes em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. No global, as notificações foram mais frequentes após administração IV. Em alguns casos, os sintomas recorreram com novas administrações, sugerindo uma relação causal. O filgrastim deve ser descontinuado de forma permanente em doentes que apresentem reações alérgicas graves.

Vasculite cutânea

Foi notificada vasculite cutânea em doentes tratados com filgrastim. O mecanismo da vasculite em doentes tratados com filgrastim é desconhecido. Durante a utilização prolongada foi notificada vasculite cutânea em 2% dos doentes com NCG.

Pseudogota (condrocalcinose por pirofosfato)

Foram notificados casos de pseudo-gota (condrocalcinose por pirofosfato) em doentes oncológicos tratados com filgrastim.

Leucocitose

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

População Pediátrica

Dados de estudos clínicos com filgrastim em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos e crianças a receberem quimioterapia citotóxica, o que sugere não haver quaisquer diferenças relacionadas com a idade na farmacocinética de filgrastim. O único acontecimento adverso consistentemente comunicado foi dor musculosquelética, a qual não é diferente da experiência existente na população adulta. Existem dados insuficientes para se efetuar uma avaliação mais aprofundada da utilização de filgrastim em indivíduos pediátricos.

Outras populações especiais

Utilização em Geriatria

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre indivíduos com mais de 65 anos de idade em relação a indivíduos jovens adultos (> 18 anos) que receberam quimioterapia citotóxica e a experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre doentes, idosos e jovens adultos. Não existem dados suficientes para avaliar o uso Accofil em indivíduos geriátricos para outras indicações Accofil aprovadas.

Doentes com NCG pediátricos

Têm sido notificados casos de diminuição da densidade óssea e osteoporose em doentes pediátricos com neutropenia crónica grave recebendo tratamento crónico com filgrastim.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Accofil é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea. Accofil contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) causa, num período de 24 horas, aumentos

marcados das contagens de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos. Em alguns doentes com NCG, o filgrastim também pode induzir um pequeno aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes em relação aos valores iniciais; alguns destes doentes podem apresentar eosinofilia ou basofilia antes do tratamento. O aumento das contagens de neutrófilos é dependente da dose, nas doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao filgrastim apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocitária e quimiotática. Após a suspensão do tratamento com filgrastim, o número de neutrófilos circulantes diminui em 50% no período de 1 a 2 dias e volta aos valores normais no período de 1 a 7 dias.

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

A utilização de filgrastim, quer em monoterapia quer após quimioterapia, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico. Estas CPSP autólogas podem ser colhidas e perfundidas após terapêutica citostática de dose elevada, quer em substituição, quer como complemento do transplante de medula óssea. A perfusão de CPSP acelera a recuperação hematopoiética diminuindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas. Os recetores de CPSPs alogénicas mobilizadas com filgrastim tiveram uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa do tempo até à recuperação não suportada de plaquetas, em comparação com a transplantação alogénica da medula óssea.

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

Risco relativo (IC de 95%) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea (MO) ^a					
Publicação	Período do estudo	N	DEvH de grau agudo II-IV	DEvH crónica	MRT
Meta-análise (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudo retrospectivo europeu (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudo retrospectivo internacional (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aA análise inclui estudos que envolveram transplante de MO durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF

^bA análise inclui doentes que receberam transplante de MO durante este período

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea das doses recomendadas, as concentrações séricas permaneceram acima de 10 ng/ml durante 8-16 horas.

Distribuição

O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 ml/kg.

Eliminação

Demonstrou-se que a depuração de filgrastim tem uma farmacocinética de primeira ordem após administração subcutânea e intravenosa. A semivida de eliminação sérica do filgrastim é aproximadamente de 3,5 horas com uma velocidade de depuração de cerca de 0,6 ml/min/kg. A perfusão contínua de Accofil durante um período até 28 dias, em doentes em fase de recuperação de um transplante autólogo de medula óssea, não produziu qualquer evidência de acumulação e resultou em semividas de eliminação comparáveis.

Linearidade

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de filgrastim, quer administrado por via intravenosa quer por via subcutânea.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O filgrastim foi estudado em estudos de toxicidade de dose repetida com a duração de um ano, que revelaram alterações atribuíveis às ações farmacológicas previstas incluindo aumento de leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiése extramedular e hipertrofia do baço. Todas estas alterações sofreram reversão após descontinuação do tratamento.

Os efeitos do filgrastim no desenvolvimento pré-natal foram estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa de filgrastim (80 μ g/kg/dia) a coelhos durante o período da organogénesese foi tóxica para a mãe e observou-se um aumento de abortos espontâneos e perdas pós-implantação e uma diminuição do tamanho médio das crias vivas e do peso fetal.

Com base em dados comunicados para outro produto de filgrastim semelhante a Accofil, observaram-se resultados comparáveis além de aumento de malformações fetais na dose de 100 μ g/kg/dia, uma dose tóxica materna que correspondeu a uma exposição sistémica de

aproximadamente 50-90 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica de 5 µg/kg/dia. Neste estudo, o nível de efeito adverso não observado para a toxicidade embrio-fetal foi de 10 µg/kg/dia que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 3-5 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica. Em ratos gestantes, não se observou toxicidade materna ou fetal em doses até 575 µg/kg/dia. A descendência de ratos, à qual se administrou filgrastim durante os períodos peri-natal e de lactação, apresentou um atraso da diferenciação externa e um atraso do crescimento (>20 µg/kg/dia) e uma redução ligeira da taxa de sobrevida (100 µg/kg/dia).

Não se observou qualquer efeito do filgrastim na fertilidade de ratos macho ou fêmea.

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

Accofil não pode ser diluído com 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

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.

A exposição accidental apenas uma vez a temperaturas de congelação não afeta adversamente a estabilidade de Accofil. Se a exposição tiver sido superior a 48 horas ou tiver sido congelado mais do que uma vez, então Accofil 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 refrigerado novamente e deve ser eliminado.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A estabilidade físico-química em uso para utilização da solução diluída para perfusão foi demonstrada como sendo de 30 horas a 25°C ± 2°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, as condições e os prazos de conservação da solução em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder 30 horas a 25°C ± 2°C exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringas pré-cheias de vidro Tipo I com uma agulha de aço inoxidável na ponta, permanentemente instalada e com marcações de 1/40 impressas para graduações de 0,1 ml até 1 ml no corpo. A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (ver secção 4.4). Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Cada embalagem contém uma, três, cinco, sete ou dez seringas pré-cheias, com ou sem proteção de segurança para a agulha e compressas com álcool. As embalagens sem blister são para seringas sem proteção de segurança para a agulha. As embalagens blister são para seringas individuais com proteção de segurança para a agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se necessário, Accofil pode ser diluído em glucose a 5%. Não se recomenda, em circunstância alguma, uma diluição para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas após adição de 0,2 ml de solução de albumina sérica humana de 200 mg/ml (20%).

O Accofil não contém conservantes. Tendo em conta o possível risco de contaminação microbiana, as seringas pré-cheias Accofil destinam-se somente a ser utilizadas uma única vez

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

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

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para prevenir lesões por picada. Isto não afeta a operação normal da seringa. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo. Segure bem na pele até a injeção estar concluída. Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo. A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha.

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

Administrar a dose de acordo com o protocolo padrão.

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/003
EU/1/14/946/004
EU/1/14/946/011
EU/1/14/946/012
EU/1/14/946/013
EU/1/14/946/014
EU/1/14/946/015
EU/1/14/946/016
EU/1/14/946/018

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

Data da primeira autorização: 18.09.2014

Data da última renovação: 12 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Accofil 12 MU/0,2 ml solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 12 milhões de unidades (MU)/120 microgramas de filgrastim em 0,2 ml (0,6 mg/ml) de solução injetável ou para perfusão.

O filgrastim é um fator metionil recombinante de estimulação das colónias de granulócitos humanos, produzido por tecnologia recombinante do ADN em *Escherichia coli* (BL21).

Excipiente com efeito conhecido:

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia

Concentrado para solução para perfusão em seringa pré-cheia

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Accofil é indicado para a redução da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para doenças malignas (com exceção da leucemia mieloide crónica e de síndromes mielodisplásicas) e para a redução da duração da neutropenia em doentes a fazerem terapêutica mieloablativa seguida de transplante da medula óssea, considerados como tendo um risco elevado de neutropenia grave prolongada. A segurança e eficácia de Accofil são similares nos adultos e crianças a receberem quimioterapia citotóxica.

Accofil é indicado para a mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSPs).

Em doentes, crianças ou adultos, com neutropenia congénita grave, cíclica ou idiopática com uma contagem absoluta de neutrófilos (ACN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, e com antecedentes de infeções graves ou recorrentes, há indicação para a administração a longo prazo de Accofil para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e duração de acontecimentos relacionados com infeção.

Accofil é indicado para o tratamento da neutropenia persistente (ANC inferior ou igual a $1,0 \times 10^9/l$) em doentes com infeção avançada pelo VIH, de modo a reduzir o risco de infeções bacterianas quando as outras opções existentes para lidar com a neutropenia não são apropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Accofil só deve ser administrada em colaboração com um centro de oncologia com experiência no tratamento com o fator de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF) e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e aférese devem ser realizados em colaboração com um centro de oncologia/hematologia com experiência adequada

neste campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas possa ser efetuada corretamente.

A seringa pré-cheia de Accofil 12 MU/0,2 ml foi concebida especialmente para permitir a administração de doses iguais ou inferiores a 12 MU em doentes pediátricos. A seringa tem traços de graduação (graduações maiores a 0,1 ml e graduações menores a 0,025 ml, até 1,0 ml) que são necessários para medir com exatidão doses de Accofil iguais ou inferiores a 12 MU, para satisfazer as necessidades posológicas individuais dos doentes pediátricos.

Posologia

Quimioterapia citotóxica estabelecida

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

A administração diária do filgrastim deve continuar até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Após uma quimioterapia estabelecida para tumores sólidos, linfomas e leucemia linfoide, prevê-se que a duração do tratamento necessária para atingir estes critérios seja no máximo de 14 dias. Após o tratamento de indução e consolidação para a leucemia mieloide aguda, a duração do tratamento poderá ser substancialmente maior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e esquema de quimioterapia citotóxica utilizada.

Nos doentes submetidos a quimioterapia citotóxica, observa-se um aumento transitório das contagens de neutrófilos, normalmente 1 a 2 dias após o início da terapêutica com filgrastim. No entanto, para se obter uma resposta terapêutica sustida, a terapêutica com filgrastim não deve ser interrompida antes que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Não se recomenda a interrupção prematura da terapêutica com filgrastim, antes de ser atingido o limiar mínimo previsto de neutrófilos.

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

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

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

Contagem de neutrófilo	Ajuste da dose de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 dias consecutivos	Diminuir 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	Descontinuar o tratamento com filgrastim

Se a CAN diminuir para < 1,0 x 10⁹/l durante o período de tratamento, a dose de filgrastim deve ser novamente aumentada de acordo com os passos acima descritos.

CAN = contagem absoluta de neutrófilos

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

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia é de 1,0 MU (10 µg)/kg/dia durante 5 a 7 dias consecutivos. Esquema de leucaférrese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6 são frequentemente suficientes. Noutras circunstâncias, podem ser

necessárias leucaféreses adicionais. A administração de filgrastim deve continuar até à última leucaférese.

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MU/kg/dia (5 µg)/kg/dia, desde o primeiro dia após terminar a quimioterapia até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Deve efetuar-se a leucaférese durante o período em que a CAN aumenta de $< 0,5 \times 10^9/l$ para $> 5,0 \times 10^9/l$. Para doentes que não foram submetidos a quimioterapia intensiva, uma leucaférese é muitas vezes suficiente. Noutras circunstâncias, são recomendadas leucaféreses adicionais.

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

Para a mobilização de CPSP em dadores normais, o filgrastim deve ser administrado na dose de 1,0 MU (10 µg)/kg/dia durante 4 a 5 dias consecutivos. A leucaférese deve ser iniciada no dia 5 devendo continuar, se necessário, até ao dia 6 com o objetivo de efetuar a colheita de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal do recetor.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita

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

Neutropenia idiopática ou cíclica

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

Ajustes posológicos

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

Em doentes com infecção por VIH

Para reversão da neutropenia

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

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

Para manutenção de uma contagem normal de neutrófilos

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

administrações mediana de 3 dias por semana. Pode ser necessária uma administração prolongada para manter a contagem de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$.

Populações especiais

Doentes Idosos

Os ensaios clínicos com filgrastim incluíram um pequeno número de doentes idosos. No entanto, não se realizaram estudos especiais neste grupo e, portanto, não podem ser feitas recomendações de dose específicas para este grupo etário.

Doentes com compromisso renal

Os estudos realizados com o filgrastim em doentes com compromisso grave da função hepática ou renal demonstram que exibe um perfil farmacocinético e farmacodinâmico semelhante ao observado em indivíduos normais. Não são necessários ajustes posológicos nestas circunstâncias.

Utilização pediátrica em situações de NCG e neoplasias

Sessenta e cinco por cento dos doentes estudados no programa de ensaios da NCG, tinham menos de 18 anos de idade. A eficácia do tratamento foi evidente neste grupo etário, que incluiu doentes em que a maioria tinha neutropenia congénita. Não se observaram diferenças nos perfis de segurança em doentes pediátricos tratados para NCG.

Dados de estudos clínicos em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos e em crianças a receberem quimioterapia citotóxica.

As recomendações posológicas em doentes pediátricos são as mesmas que nos adultos a receberem quimioterapia citotóxica mielossupressora.

Modo de administração

Quimioterapia citotóxica estabelecida

O filgrastim pode ser administrado por injeção subcutânea diária ou, em alternativa, por perfusão intravenosa diária diluído em solução de glucose a 5% administrada durante 30 minutos (ver secção 6.6). Na maior parte dos casos prefere-se a via subcutânea. Existe alguma evidência obtida num estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. Contudo, não foi estabelecida a relevância clínica desta observação em relação à administração de doses múltiplas. A escolha da via dependerá das circunstâncias clínicas individuais.

Doentes tratados com terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea

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

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

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 glucose a 5% (ver secção 6.6).

Filgrastim para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora
O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

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

O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

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

Em doentes com infecção por VIH

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Advertências e precauções especiais para todas as indicações

Hipersensibilidade

Foram notificados casos de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas, em doentes tratados com filgrastim, que ocorreram no início do tratamento ou durante o tratamento subsequente.

Interromper permanentemente o filgrastim em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar filgrastim a doentes com antecedentes de hipersensibilidade ao filgrastim ou ao pegfilgrastim.

Acontecimentos adversos pulmonares

Acontecimentos adversos pulmonares, em particular doença pulmonar intersticial, após administração de G-CSF. Doentes com uma história recente de infiltrações pulmonares ou de pneumonia podem estar em maior risco. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia associados a sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar pode ser indicativo de sintomas preliminares de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). Filgrastim deve ser descontinuado e administrado o tratamento apropriado.

Glomerulonefrite

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

Síndrome de transudação capilar

Foi notificado síndrome de transudação capilar, a qual pode colocar a vida em risco caso o tratamento seja retardado, após a administração do fator de estimulação de colónias de granulócitos, que se caracteriza por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas de síndrome de transudação capilar devem ser vigiados de perto e receber tratamento sintomático convencional, o que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Esplenomegalia e rutura esplénica

Foram notificados casos pouco frequentes de esplenomegalia e de rutura esplénica, geralmente assintomáticos, após a administração de filgrastim em doentes e dadores saudáveis. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. Como tal, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ultrassonografia). Um diagnóstico de rutura do baço deve ser considerado em dadores e/ou doentes que apresentem dor abdominal do quadrante superior esquerdo ou dor em pontada no ombro esquerdo. Observou-se que reduções da dose de filgrastim

retardavam ou paravam a progressão da hipertrofia esplénica em doentes com neutropenia crónica grave, sendo necessária uma esplenectomia em 3% dos doentes.

Crescimento de células malignas

O fator estimulador das colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mieloïdes *in vitro* e podem observar-se efeitos semelhantes em algumas células não mieloïde *in vitro*.

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloïde crónica

A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielógena crónica não foram estabelecidas. Filgrastim não é indicado para utilização nestas situações. Deve ter-se especial cuidado para distinguir o diagnóstico de transformação blástica de uma leucemia mieloïde crónica do de uma leucemia mieloïde aguda.

Leucemia mieloïde aguda

Tendo em consideração os dados limitados de segurança e eficácia em doentes com LMA secundária, o filgrastim deve ser administrado com precaução. A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com LMA *de novo*, com menos de 55 anos de idade e com indicadores citogenéticos favoráveis [t(8;21), t(15;17), e inv(16)] não foram estabelecidas.

Trombocitopenia

Foram notificados casos de trombocitopenia em doentes a receber filgrastim. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas cuidadosamente, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve-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 leucócitos iguais ou superiores a $100 \times 10^9/l$ em menos de 5% dos doentes oncológicos medicados com filgrastim em doses superiores a 0,3 MUI/kg/dia (3 µg/kg/dia). Não foram notificados quaisquer efeitos indesejáveis diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. Contudo, devido aos riscos potenciais associados a leucocitose grave, deve ser realizada uma contagem de leucócitos em intervalos regulares durante a terapêutica com filgrastim. Se as contagens de leucócitos excederem $50 \times 10^9/l$ após o limiar mínimo previsto, o filgrastim deve ser imediatamente descontinuado. Quando administrado para mobilização de CPSP, o filgrastim deve ser interrompido ou a sua dose reduzida se a contagem de leucócitos aumentar para valores superiores a $70 \times 10^9/l$.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. As taxas de produção de anticorpos contra o filgrastim são geralmente baixas. Como é de prever com todos os medicamentos de origem biológica, desenvolvem-se anticorpos de ligação; contudo, até à data, não foram associados a atividade neutralizante.

Aortite

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

Osteoporose

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

Precauções especiais em doentes oncológicos

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

Riscos associados ao aumento das doses de quimioterapia

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

Efeitos da quimioterapia nos eritrócitos e trombócitos

O tratamento com filgrastim isolado não previne a trombocitopenia nem a anemia causadas pela quimioterapia mielossupressora. Devido ao potencial de administração de doses mais elevadas de quimioterapia (por exemplo, as doses máximas do esquema prescrito), o doente pode ter um maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular do número de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se um cuidado especial quando se administram medicamentos quimioterapêuticos em monoterapia ou em associação, que são conhecidos por causarem trombocitopenia grave.

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

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

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos de filgrastim em doentes com uma diminuição substancial das células progenitoras mieloides. O filgrastim atua primariamente nos precursores de neutrófilos para exercer o seu efeito no aumento das contagens de neutrófilos. Portanto, em doentes com uma diminuição do número de precursores, a resposta de neutrófilos pode estar diminuída (como, por exemplo, em doentes tratados com quimioterapia ou radioterapia extensiva, ou naqueles com infiltração tumoral da medula óssea).

Foram notificadas ocasionalmente vasculopatias, incluindo doença veno-oclusiva e perturbações do volume de líquidos em doentes submetidos a quimioterapia em doses elevadas, seguida de transplantação.

Foram notificados casos de doença do enxerto versus hospedeiro (DEvH) e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplante alógénico 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 foi associado a anomalia transitória da imagiologia óssea. Este facto deve ser considerado quando se interpretam resultados imagiológicos ósseos.

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização de CPSP

Mobilização

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

individual.

Exposição anterior a agentes citotóxicos

Os doentes que foram submetidos previamente a terapêutica mielossupressora muito intensa, podem não apresentar suficiente mobilização de CPSP para obter a colheita mínima recomendada ($2,0 \times 10^6$ células CD34 $^+$ /kg) ou aceleração da recuperação das plaquetas na mesma proporção.

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades específicas do conjunto de células progenitoras hematopoiéticas e podem afetar negativamente a mobilização das células progenitoras. Fármacos tais como o melfalano, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante períodos prolongados antes das tentativas de mobilização de células progenitoras, podem diminuir a colheita de células progenitoras. No entanto, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU individuais concomitantemente com o filgrastim demonstrou ser eficaz na mobilização de células progenitoras. Quando se prevê um transplante de CPSP, é aconselhável planejar o procedimento para mobilização das células estaminais no início do ciclo de tratamento do doente. Deve tomar-se especial atenção ao número de células progenitoras mobilizadas nestes doentes antes da administração de quimioterapia em doses elevadas. Se as colheitas forem inadequadas, medidas pelos critérios acima mencionados, devem considerar-se outras formas de tratamento alternativas que não exijam suporte de células progenitoras.

Avaliação das colheitas de células progenitoras

Na avaliação do número de células progenitoras colhidas em doentes tratados com filgrastim, deve 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 utilizada e as recomendações de números baseadas em estudos efetuados noutros laboratórios devem ser interpretadas com precaução.

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

A recomendação de uma colheita mínima $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34 $^+$ /kg baseia-se em trabalhos publicados sobre reconstituição hematológica adequada. Colheitas superiores parecem estar relacionadas com uma recuperação mais rápida e as colheitas inferiores a uma recuperação mais lenta.

Precauções especiais em dadores normais submetidos a mobilização de CPSP

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

A mobilização de CPSP deve ser considerada apenas em dadores que cumpram critérios de elegibilidade clínicos e laboratoriais normais para a doação de células estaminais com uma atenção especial aos valores hematológicos e às doenças infeciosas. A segurança e eficácia do filgrastim não foram avaliadas em dadores saudáveis com menos de 16 anos ou com mais de 60 anos.

Foi observada trombocitopenia transitória (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) após a administração de filgrastim e de leucaférrese em 35% dos indivíduos estudados. Entre estes, dois casos de plaquetas com valores $< 50 \times 10^9/l$ foram notificados e atribuídos ao procedimento de leucaférrese. Se for necessário mais do que uma leucaférrese, deve prestar-se atenção especial aos dadores com um número de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ antes da leucaférrese; em geral, as aféreses não devem ser efetuadas se os valores de plaquetas forem $< 75 \times 10^9/l$.

As leucaféreses não devem ser efetuadas em dadores que tomam anticoagulantes ou que tenham problemas conhecidos de hemostase. Os dadores que receberam G-CSFs para a mobilização de

CPSP devem ser monitorizados até os valores hematológicos voltarem ao normal.

Precauções especiais em receptores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim

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

Precauções especiais em doentes NCG

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

Contagem das células sanguíneas

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

Transformação em leucemia mieloide ou síndrome mielodisplásica

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

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

Outras precauções especiais

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

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

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

Precauções especiais em doentes com infecção por VIH

Contagem das células sanguíneas

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser frequentemente monitorizada, especialmente durante as primeiras semanas da terapêutica com filgrastim. Alguns doentes podem responder muito rapidamente à dose inicial de filgrastim e com um aumento considerável da contagem de neutrófilos. Recomenda-se que a CAN seja determinada diariamente durante os primeiros 2 a 3 dias de administração de filgrastim. Depois disso, recomenda-se que a CAN seja avaliada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas e posteriormente uma vez por semana ou uma vez em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção. Durante a administração

intermitente com 30 MU (300 microgramas)/dia de filgrastim podem existir grandes flutuações na CAN dos doentes com o decorrer do tempo. Com o objetivo de determinar o limiar mínimo ou a CAN mínima de um doente, recomenda-se que as colheitas de sangue para avaliação da CAN sejam efetuadas imediatamente antes de todas as administrações programadas de filgrastim.

Risco associado ao aumento das doses de medicamentos mielossupressores

O tratamento com filgrastim isolado não exclui a possibilidade de trombocitopenia e anemia devidas a medicamentos mielossupressores. Devido ao potencial de serem administradas doses mais elevadas ou um maior número deste tipo de medicamentos com a terapêutica com filgrastim, o doente pode estar em maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular das contagens das células sanguíneas (ver acima).

Infeções e neoplasias que causam mielossupressão

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

Todos os doentes

Accofil 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.

Accofil contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de filgrastim quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia citotóxica mielossupressora. Considerando a sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia. Existem dados preliminares, obtidos num grupo pequeno de doentes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluorouracilo, que indicam que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada.

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Observou-se um aumento da incidência de perda embrionária em coelhos em vários múltiplos da exposição clínica e na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Existem notificações na literatura onde foi demonstrada a passagem transplacentar de filgrastim em mulheres grávidas.

O filgrastim não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se filgrastim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para 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

O filgrastim não teve efeitos sobre o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Accofil sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos.

Podem ocorrer tonturas após a administração de Accofil (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

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 transudação capilar, esplenomegalia grave/rutura esplénica, transformação em síndrome mielodisplásica ou leucemia em doentes com NCG, DEvH em doentes que receberam transferência alogénica de medula óssea ou transplante de células progenitoras do sangue periférico e crises falciformes em doentes com anemia de células falciformes.

As reações adversas notificadas mais frequentemente são pirexia, dor musculosquelética (que inclui dor óssea, lombalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculosquelética, dor torácica musculosquelética, dor no pescoço), anemia, vômitos e náuseas. Em ensaios clínicos em doentes oncológicos, a dor musculosquelética foi ligeira ou moderada em 10 % dos doentes e grave em 3% dos doentes.

Resumo tabular de reações adversas

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

A avaliação de efeitos indesejáveis baseia-se nos seguintes dados de frequência:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$

Raros: $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações		Sépsis 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 de células falciformes com crise
Doenças do sistema imunitário			Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro ^b Hipersensibilidade ^a Hipersensibilidade ao medicamento	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite ^a Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	Hiperuricemia Aumento do ácido úrico sanguíneo	Diminuição da glicemia Pseudogota ^a (condrocalcino por pirofosfato) Perturbações do volume de líquidos
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^a	Tonturas Hipoplesia Parestesia		
Vasculopatias		Hipotensão Hipertensão	Doença veno-occlusiva ^d	Síndrome de transudação 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 Doença pulmonar intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a	

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
			Hemorragia pulmonar Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^{a,e} Vómitos ^{a,e} Náuseas ^a	Obstipação ^e Dor oral		
Afeções hepatobiliares		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea Hepatomegalia	Aumento da gama-glutamil transferase Aumento da aspartato aminotransferase	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Erupção maculopapular	Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) Vasculite cutânea ^a
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculosquelética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação de artrite reumatoide
Doenças renais e urinárias		Disúria Hematúria	Proteinúria	Anomalias na urina Glomerulonefrite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^a Inflamação das mucosas ^a Pirexia	Dor no peito ^a Astenia ^a Dor ^a Mal-estar ^e Edema periférico ^e	Reação no local de injeção	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação à transfusão ^e		

^a Ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas

^b Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes após transplantação alogénica de medula óssea (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas).

^c Inclui dor óssea, lombalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculosquelética, dor torácica musculosquelética, dor no pescoço

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

^e Acontecimentos adversos com incidência mais elevada em doentes tratados com filgrastim em comparação com o placebo e associados a sequelas da neoplasia maligna subjacente ou à quimioterapia citotóxica

Descrição de reações adversas selecionadas

DEvH

Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplantação alogénica de medula óssea (ver secções 4.4 e 5.1).

Síndrome de transudação capilar

Foram notificados casos de síndrome de transudação capilar com o uso do fator de estimulação de colónias de granulócitos. Estes ocorreram, de uma maneira geral, em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplas medicações de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

Síndrome de Sweet

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) em doentes tratados com filgrastim.

Acontecimentos adversos pulmonares

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram notificados efeitos adversos pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar em alguns casos que evoluíram para insuficiência respiratória ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), que pode ser fatal (ver secção 4.4).

Esplenomegalia e de rutura esplénica

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

Hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão no tratamento inicial ou em tratamentos subsequentes em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. No global, as notificações foram mais frequentes após administração IV. Em alguns casos, os sintomas recorreram com novas administrações, sugerindo uma relação causal. O filgrastim deve ser descontinuado de forma permanente em doentes que apresentem reações alérgicas graves.

Vasculite cutânea

Foi notificada vasculite cutânea em doentes tratados com filgrastim. O mecanismo da vasculite em doentes tratados com filgrastim é desconhecido. Durante a utilização prolongada foi notificada vasculite cutânea em 2% dos doentes com NCG.

Pseudogota (condrocalcinose por pirofosfato)

Foram notificados casos de pseudo-gota (condrocalcinose por pirofosfato) em doentes oncológicos tratados com filgrastim.

Leucocitose

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

População Pediátrica

Dados de estudos clínicos com filgrastim em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos e crianças a receberem quimioterapia citotóxica, o que sugere não haver quaisquer diferenças relacionadas com a idade na farmacocinética de filgrastim. O único acontecimento adverso consistentemente comunicado foi dor musculosquelética, a qual não é diferente da experiência existente na população adulta.

Existem dados insuficientes para se efetuar uma avaliação mais aprofundada da utilização de filgrastrim em indivíduos pediátricos.

Outras populações especiais

Utilização em Geriatria

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre indivíduos com mais de 65 anos de idade em relação indivíduos jovens adultos (> 18 anos) que receberam quimioterapia citotóxica e a experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre doentes idosos e jovens adultos. Não existem dados suficientes para avaliar o uso Accofil em indivíduos geriátricos para outras indicações Accofil aprovadas.

Doentes pediátricos com NCG

Têm sido notificados casos de diminuição da densidade óssea e osteoporose em doentes pediátricos com neutropenia crónica grave recebendo tratamento crónico com filgrastim.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Accofil é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea. Accofil contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) causa, num período de 24 horas, aumentos marcados das contagens de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos. Em alguns doentes com NCG, o filgrastim também pode induzir um pequeno aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes em relação aos valores iniciais; alguns destes doentes podem apresentar eosinofilia ou basofilia antes do tratamento. O aumento das contagens de neutrófilos é dependente da dose, nas doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao filgrastim

apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocitária e quimiotática. Após a suspensão do tratamento com filgrastim, o número de neutrófilos circulantes diminui em 50% no período de 1 a 2 dias e volta aos valores normais no período de 1 a 7 dias.

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

A utilização de filgrastim, quer em monoterapia quer após quimioterapia, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico. Estas CPSP autólogas podem ser colhidas e perfundidas após terapêutica citostática de dose elevada, quer em substituição, quer como complemento do transplante de medula óssea. A perfusão de CPSP acelera a recuperação hematopoiética diminuindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas. Os recetores de CPSPs alogénicas mobilizadas com filgrastim tiveram uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa do tempo até à recuperação não suportada de plaquetas, em comparação com a transplantação alogénica da medula óssea.

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

Risco relativo (IC de 95%) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea (MO)a					
Publicação	Período do estudo	N	DEvH de grau agudo II-IV	DEvH crónica	MRT
Meta-análise (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudo retrospectivo europeu (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudo retrospectivo internacional (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aA análise inclui estudos que envolveram transplante de MO durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF

^bA análise inclui doentes que receberam transplante de MO durante este período

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea das doses recomendadas, as concentrações séricas permaneceram acima de 10 ng/ml durante 8-16 horas.

Distribuição

O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 ml/kg.

Eliminação

Demonstrou-se que a depuração de filgrastim tem uma farmacocinética de primeira ordem após administração subcutânea e intravenosa. A semivida de eliminação sérica do filgrastim é aproximadamente de 3,5 horas com uma velocidade de depuração de cerca de 0,6 ml/min/kg. A perfusão contínua de Accofil durante um período até 28 dias, em doentes em fase de recuperação de um transplante autólogo de medula óssea, não produziu qualquer evidência de acumulação e resultou em semividas de eliminação comparáveis.

Linearidade

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de filgrastim, quer administrado por via intravenosa quer por via subcutânea.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O filgrastim foi estudado em estudos de toxicidade de dose repetida com a duração de um ano, que revelaram alterações atribuíveis às ações farmacológicas previstas incluindo aumento de leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiese extramedular e hipertrofia do baço. Todas estas alterações sofreram reversão após descontinuação do tratamento.

Os efeitos do filgrastim no desenvolvimento pré-natal foram estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa de filgrastim (80 µg/kg/dia) a coelhos durante o período da organogénesese foi tóxica para a mãe e observou-se um aumento de abortos espontâneos e perdas pós-implantação e uma diminuição do tamanho médio das crias vivas e do peso fetal.

Com base em dados comunicados para outro produto de filgrastim semelhante a Accofil, observaram-se resultados comparáveis além de aumento de malformações fetais na dose de 100 µg/kg/dia, uma dose tóxica materna que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 50-90 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica de 5 µg/kg/dia. Neste estudo, o nível de efeito adverso não observado para a toxicidade embrio-fetal foi de 10 µg/kg/dia que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 3-5 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica.

Em ratos gestantes, não se observou toxicidade materna ou fetal em doses até 575 µg/kg/dia. A descendência de ratos, à qual se administrou filgrastim durante os períodos peri-natal e de lactação,

apresentou um atraso da diferenciação externa e um atraso do crescimento ($>20 \mu\text{g/kg/dia}$) e uma redução ligeira da taxa de sobrevida ($100 \mu\text{g/kg/dia}$).
Não se observou qualquer efeito do filgrastim na fertilidade de ratos macho ou fêmea.

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

Accofil não pode ser diluído com 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

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

A exposição acidental apenas uma vez a temperaturas de congelação não afeta adversamente a estabilidade de Accofil. Se a exposição tiver sido superior a 48 horas ou tiver sido congelado mais do que uma vez, então Accofil 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 refrigerado novamente e deve ser eliminado.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A estabilidade físico-química em uso para utilização da solução diluída para perfusão foi demonstrada como sendo de 30 horas a $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, as condições e os prazos de conservação da solução em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder 30 horas a $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As seringas pré-cheias de vidro Tipo I com uma agulha de aço inoxidável na ponta, permanentemente instalada e com marcações de 1/40 impressas para graduações de 0,1 ml até 1 ml no corpo. A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (ver secção 4.4). Cada seringa pré-cheia contém 0,2 ml de solução.

Cada embalagem contém uma, três, cinco, sete ou dez seringas pré-cheias, com ou sem proteção de

segurança para a agulha e compressas com álcool. As embalagens sem blister são para seringas sem proteção de segurança para a agulha. As embalagens blister são para seringas individuais com proteção de segurança para a agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se necessário, Accofil pode ser diluído em glucose a 5%. Não se recomenda, em circunstância alguma, uma diluição para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas após adição de 0,2 ml de solução de albumina sérica humana de 200 mg/ml (20%).

O Accofil não contém conservantes. Tendo em conta o possível risco de contaminação microbiana, as seringas pré-cheias Accofil destinam-se somente a ser utilizadas uma única vez.

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

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

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para prevenir picada accidental pela agulha. Isto não afeta a operação normal da seringa. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo. Segure bem na pele até a injeção estar concluída. Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo. A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha.

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

Administrar a dose de acordo com o protocolo padrão.

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifício Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/019
EU/1/14/946/020
EU/1/14/946/021
EU/1/14/946/022
EU/1/14/946/023
EU/1/14/946/024
EU/1/14/946/025
EU/1/14/946/026
EU/1/14/946/027

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

Data da primeira autorização: 18.09.2014
Data da última renovação: 12 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Accofil 70 MU/0,73 ml solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 70 milhões de unidades (MU)/700 microgramas de filgrastim em 0,73 ml (0,96 mg/ml) de solução injetável ou para perfusão.

O filgrastim é um fator metionil recombinante de estimulação das colónias de granulócitos humanos é produzido por tecnologia recombinante do ADN em *Escherischia. coli* (BL21).

Excipiente com efeito conhecido:

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia

Concentrado para solução para perfusão em seringa pré-cheia

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Accofil é indicado para a redução da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para doenças malignas (com exceção da leucemia mieloide crónica e de síndromes mielodisplásicas) e para a redução da duração da neutropenia em doentes a fazerem terapêutica mieloablativa seguida de transplante da medula óssea, considerados como tendo um risco elevado de neutropenia grave prolongada. A segurança e eficácia de Accofil são similares nos adultos e crianças a receberem quimioterapia citotóxica.

Accofil é indicado para a mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSPs).

Em doentes, crianças ou adultos, com neutropenia congénita grave, cíclica ou idiopática com uma contagem absoluta de neutrófilos (ACN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, e com antecedentes de infeções graves ou recorrentes, há indicação para a administração a longo prazo de Accofil para aumentar as contagens de neutrófilos e para reduzir a incidência e duração de acontecimentos relacionados com infeção.

Accofil é indicado para o tratamento da neutropenia persistente (ANC inferior ou igual a $1,0 \times 10^9/l$) em doentes com infeção avançada pelo VIH, de modo a reduzir o risco de infeções bacterianas quando as outras opções existentes para lidar com a neutropenia não são apropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Accofil só deve ser administrada em colaboração com um centro de oncologia com experiência no tratamento com o fator de estimulação das colónias de granulócitos (G-CSF e que tenha os meios de diagnóstico necessários. Os procedimentos de mobilização e aférese devem ser realizados em colaboração com um centro de oncologia/hematologia com experiência adequada

nesta campo e onde a monitorização das células progenitoras hematopoiéticas possa ser efetuada corretamente.

A seringa pré-cheia de Accofil 70 MU/0,73 ml foi concebida especialmente para permitir a administração de doses de 10 µg/kg/dia de filgrastim em doentes adultos, minimizando assim o número de administrações necessárias com várias seringas pré-cheias de 30 MU/0,5 ml e de 48 MU/0,5 ml, nas situações abaixo indicadas:

- A mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSPs) não relacionada com quimioterapia no transplante autólogo de CPSPs.
- A mobilização de CPSPs após quimioterapia mielosupressora.
- Para mobilização de CPSPs em voluntários normais para utilização em transplante alogénico de CPSPs.
- Para a redução da duração da neutropenia em doentes submetidos a terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea.

Posologia

Quimioterapia citotóxica estabelecida

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

A administração diária do filgrastim deve continuar até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Após uma quimioterapia estabelecida para tumores sólidos, linfomas e leucemia linfoide, prevê-se que a duração do tratamento necessária para atingir estes critérios seja no máximo de 14 dias. Após o tratamento de indução e consolidação para a leucemia mieloide aguda, a duração do tratamento poderá ser substancialmente maior (até 38 dias) dependendo do tipo, dose e esquema de quimioterapia citotóxica utilizada.

Nos doentes submetidos a quimioterapia citotóxica, observa-se um aumento transitório das contagens de neutrófilos, normalmente 1 a 2 dias após o início da terapêutica com filgrastim. No entanto, para se obter uma resposta terapêutica sustida, a terapêutica com filgrastim não deve ser interrompida antes que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Não se recomenda a interrupção prematura da terapêutica com filgrastim, antes de ser atingido o limiar mínimo previsto de neutrófilos.

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

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

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

Contagem de neutrófilo	Ajuste da dose de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 dias consecutivos	Diminuir 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	Descontinuar 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 novamente aumentada de acordo com os passos acima descritos.	

CAN = contagem absoluta de neutrófilos

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

A dose recomendada de filgrastim para a mobilização de CPSP quando utilizado em monoterapia é de 1,0 MU (10 µg)/kg/dia durante 5 a 7 dias consecutivos. Esquema de leucaférrese: uma ou duas leucaféreses nos dias 5 e 6 são frequentemente suficientes. Noutras circunstâncias, podem ser necessárias leucaféreses adicionais. A administração de filgrastim deve continuar até à última leucaférrese.

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 terminar a quimioterapia até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tenha recuperado para o intervalo de valores normais. Deve efetuar-se a leucaférrese durante o período em que a CAN aumenta de $< 0,5 \times 10^9/l$ para $> 5,0 \times 10^9/l$. Para doentes que não foram submetidos a quimioterapia intensiva, uma leucaférrese é muitas vezes suficiente. Noutras circunstâncias, são recomendadas leucaféreses adicionais.

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

Para a mobilização de CPSP em dadores normais, o filgrastim deve ser administrado na dose de 1,0 MU (10 µg)/kg/dia durante 4 a 5 dias consecutivos. A leucaférrese deve ser iniciada no dia 5 devendo continuar, se necessário, até ao dia 6 com o objetivo de efetuar a colheita de 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal do recetor.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita

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

Neutropenia idiopática ou cíclica

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

Ajustes posológicos

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

Em doentes com infecção por VIH

Para reversão da neutropenia

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

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

Para manutenção de uma contagem normal de neutrófilos

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

Populações especiais

Doentes Idosos

Os ensaios clínicos com filgrastim incluíram um pequeno número de doentes idosos. No entanto, não se realizaram estudos especiais neste grupo e, portanto, não podem ser feitas recomendações de dose específicas para este grupo etário.

Doentes com compromisso renal

Os estudos realizados com o filgrastim em doentes com compromisso grave da função hepática ou renal demonstram que exibe um perfil farmacocinético e farmacodinâmico semelhante ao observado em indivíduos normais. Não são necessários ajustes posológicos nestas circunstâncias.

Utilização pediátrica em situações de NCG e neoplasias

Sessenta e cinco por cento dos doentes estudados no programa de ensaios da NCG, tinham menos de 18 anos de idade. A eficácia do tratamento foi evidente neste grupo etário, que incluiu doentes em que a maioria tinha neutropenia congénita. Não se observaram diferenças nos perfis de segurança em doentes pediátricos tratados para NCG.

Dados de estudos clínicos em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos e em crianças a receberem quimioterapia citotóxica.

As recomendações posológicas em doentes pediátricos são as mesmas que nos adultos a receberem quimioterapia citotóxica mielossupressora.

Modo de administração

Quimioterapia citotóxica estabelecida

O filgrastim pode ser administrado por injeção subcutânea diária ou por perfusão intravenosa diária diluído em solução de glucose a 5% administrada durante 30 minutos (ver secção 6.6). Na maior parte dos casos prefere-se a via subcutânea. Existe alguma evidência obtida num estudo de administração de dose única, de que a administração por via intravenosa pode encurtar a duração do efeito. Contudo, não foi estabelecida a relevância clínica desta observação em relação à administração de doses múltiplas. A escolha da via dependerá das circunstâncias clínicas individuais.

Doentes tratados com terapêutica mieloaablativa seguida de transplante de medula óssea

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

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

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 glucose a 5% (ver secção 6.6).

Filgrastim para a mobilização de CPSP após quimioterapia mielossupressora

O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

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

O filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea.

Em doentes com neutropenia crónica grave (NCG)

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

Em doentes com infecção por VIH

Reversão da neutropenia ou manutenção da contagem normal de neutrófilos: o filgrastim deve ser administrado por injeção subcutânea

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Advertências e precauções especiais para todas as indicações

Hipersensibilidade

Foram notificados casos de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas, em doentes tratados com filgrastim, que ocorreram no início do tratamento ou durante o tratamento subsequente.

Interromper permanentemente o filgrastim em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar filgrastim a doentes com antecedentes de hipersensibilidade ao filgrastim ou ao pegfilgrastim.

Acontecimentos adversos pulmonares

Acontecimentos adversos pulmonares, em particular doença pulmonar intersticial, após administração de G-CSF. Doentes com uma história recente de infiltrações pulmonares ou de pneumonia podem estar em maior risco. O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia associados a sinais radiológicos de infiltração pulmonar e deterioração da função pulmonar pode ser indicativo de sintomas preliminares de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). Filgrastim deve ser descontinuado e administrado o tratamento apropriado.

Glomerulonefrite

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

Síndrome de transudação capilar

Foi notificado síndrome de transudação capilar, a qual pode colocar a vida em risco caso o tratamento seja retardado, após a administração do fator de estimulação de colónias de granulócitos, que se caracteriza por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas de síndrome de transudação capilar devem ser vigiados de perto e receber tratamento sintomático convencional, o que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Esplenomegalia e rutura esplénica

Foram notificados casos pouco frequentes de esplenomegalia e de rutura esplénica, geralmente assintomáticos, após a administração de filgrastim em doentes e dadores saudáveis. Alguns casos de rutura esplénica foram fatais. Como tal, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ultrassonografia). Um diagnóstico de rutura do baço deve ser considerado em dadores e/ou doentes que apresentem dor abdominal do quadrante superior esquerdo ou dor em pontada no ombro esquerdo. Observou-se que reduções da dose de filgrastim retardavam ou paravam a progressão da hipertrofia esplénica em doentes com neutropenia crónica grave, sendo necessária uma esplenectomia em 3% dos doentes.

Crescimento de células malignas

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

Síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide crónica

A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielógena crónica não foram estabelecidas. Filgrastim não é indicado para utilização nestas situações. Deve ter-se especial cuidado para distinguir o diagnóstico de transformação blástica de uma leucemia mieloide crónica do de uma leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Tendo em consideração os dados limitados de segurança e eficácia em doentes com LMA secundária, o filgrastim deve ser administrado com precaução. A segurança e eficácia da administração de filgrastim em doentes com LMA *de novo*, com menos de 55 anos de idade e com indicadores citogenéticos favoráveis [t(8;21), t(15;17), e inv(16)] não foram estabelecidas.

Trombocitopenia

Foram notificados casos de trombocitopenia em doentes a receber filgrastim. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas cuidadosamente, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica com filgrastim. Deve-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 leucócitos iguais ou superiores a $100 \times 10^9/l$ em menos de 5% dos doentes oncológicos medicados com filgrastim em doses superiores a 0,3 MUI/kg/dia (3 µg/kg/dia). Não foram notificados quaisquer efeitos indesejáveis diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. Contudo, devido aos riscos potenciais associados a leucocitose grave, deve ser realizada uma contagem de leucócitos em intervalos regulares durante a terapêutica com filgrastim. Se as contagens de leucócitos excederem $50 \times 10^9/l$ após o limiar mínimo previsto, o filgrastim deve ser imediatamente descontinuado. Quando administrado para mobilização de CPSP, o filgrastim deve ser interrompido ou a sua dose reduzida se a contagem de leucócitos aumentar para valores $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. As taxas de produção de anticorpos contra o filgrastim são geralmente baixas. Como é de prever com todos os medicamentos de origem biológica, desenvolvem-se anticorpos de ligação; contudo, até à data, não foram associados a atividade neutralizante.

Aortite

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

Osteoporose

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

Precauções especiais em doentes oncológicos

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

Riscos associados ao aumento das doses de quimioterapia

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

Efeitos da quimioterapia nos eritrócitos e trombócitos

O tratamento com filgrastim isolado não previne a trombocitopenia nem a anemia causadas pela quimioterapia mielossupressora. Devido ao potencial de administração de doses mais elevadas de quimioterapia (por exemplo, as doses máximas do esquema prescrito), o doente pode ter um maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular do número de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se um cuidado especial quando se administram medicamentos quimioterapêuticos em monoterapia ou em associação, que são conhecidos por causarem trombocitopenia grave.

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

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

Outras precauções especiais

Não foram estudados os efeitos de filgrastim em doentes com uma diminuição substancial das células progenitoras mieloides. O filgrastim atua primariamente nos precursores de neutrófilos para exercer o seu efeito no aumento das contagens de neutrófilos. Portanto, em doentes com uma diminuição do número de precursores, a resposta de neutrófilos pode estar diminuída (como, por exemplo, em doentes tratados com quimioterapia ou radioterapia extensiva, ou naqueles com infiltração tumoral da medula óssea).

Foram notificadas ocasionalmente vasculopatias, incluindo doença veno-oclusiva e perturbações do volume de líquidos em doentes submetidos a quimioterapia em doses elevadas, seguida de transplantação.

Foram notificados casos de doença do enxerto versus hospedeiro (DEvH) e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplante alogénico de medula óssea (ver [secção 4.8 e 5.1](#)).

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com fator de crescimento foi associado a anomalia transitória da imagiologia óssea. Este facto deve ser considerado quando se interpretam resultados imagiológicos ósseos.

Precauções especiais em doentes submetidos a mobilização de CPSP

Mobilização

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

Exposição anterior a agentes citotóxicos

Os doentes que foram submetidos previamente a terapêutica mielossupressora muito intensa, podem não apresentar suficiente mobilização de CPSP para obter a colheita mínima recomendada ($2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg) ou aceleração da recuperação das plaquetas na mesma proporção.

Alguns agentes citotóxicos exibem toxicidades específicas do conjunto de células progenitoras hematopoiéticas e podem afetar negativamente a mobilização das células progenitoras. Fármacos tais como o melfalano, a carmustina (BCNU) e a carboplatina, quando administrados durante períodos prolongados antes das tentativas de mobilização de células progenitoras, podem diminuir a colheita de células progenitoras. No entanto, a administração de melfalano, carboplatina ou BCNU concomitantemente com o filgrastim demonstrou ser eficaz na mobilização de células progenitoras. Quando se prevê um transplante de CPSP, é aconselhável planear o procedimento para mobilização das células estaminais no início do ciclo de tratamento do doente. Deve tomar-se especial atenção ao número de células progenitoras mobilizadas nestes doentes antes da administração de quimioterapia em doses elevadas. Se as colheitas forem inadequadas, medidas pelos critérios acima mencionados, devem considerar-se outras formas de tratamento alternativas que não exijam suporte de células progenitoras.

Avaliação das colheitas de células progenitoras

Na avaliação do número de células progenitoras colhidas em doentes tratados com filgrastim, deve 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 utilizada e as recomendações de números baseadas em estudos efetuados noutros laboratórios devem ser interpretadas com precaução.

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

A recomendação de uma colheita mínima $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg baseia-se em trabalhos publicados sobre reconstituição hematológica adequada. Colheitas superiores parecem estar relacionadas com uma recuperação mais rápida e as colheitas inferiores a uma recuperação mais lenta.

Precauções especiais em dadores normais submetidos a mobilização de CPSP

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

A mobilização de CPSP deve ser considerada apenas em dadores que cumpram critérios de elegibilidade clínicos e laboratoriais normais para a doação de células estaminais com uma atenção especial aos valores hematológicos e às doenças infeciosas. A segurança e eficácia do filgrastim não foram avaliadas em dadores saudáveis com menos de 16 anos ou com mais de 60 anos.

Foi observada trombocitopenia transitória (plaquetas $<100 \times 10^9/l$) após a administração de filgrastim e de leucaférrese em 35% dos indivíduos estudados. Entre estes, dois casos de plaquetas com valores $<50 \times 10^9/l$ foram notificados e atribuídos ao procedimento de leucaférrese. Se for necessário mais do que uma leucaférrese, deve prestar-se atenção especial aos dadores com um número de plaquetas $<100 \times 10^9/l$ antes da leucaférrese; em geral, as aféreses não devem ser efetuadas se os valores de plaquetas forem $< 75 \times 10^9/l$.

As leucaféreses não devem ser efetuadas em dadores que tomam anticoagulantes ou que tenham problemas conhecidos de hemostase. Os dadores que receberam G-CSFs para a mobilização de CPSP devem ser monitorizados até os valores hematológicos voltarem ao normal.

Precauções especiais em recetores de CPSP alogénicas mobilizadas com filgrastim

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

Precauções especiais em doentes NCG

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

Contagem das células sanguíneas

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

Transformação em leucemia mieloide ou síndrome mielodisplásica

Deve tomar-se precaução 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 realizados hemogramas com a fórmula leucocitária e a contagem de plaquetas, e uma avaliação da morfologia e do cariótipo da medula óssea.

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

Outras precauções especiais

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

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

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

Precauções especiais em doentes com infecção por VIH

Contagem das células sanguíneas

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

Risco associado ao aumento das doses de medicamentos mielossupressores

O tratamento com filgrastim isolado não exclui a possibilidade de trombocitopenia e anemia devidas a medicamentos mielossupressores. Devido ao potencial de serem administradas doses mais elevadas ou um maior número deste tipo de medicamentos com a terapêutica com filgrastim, o doente pode estar em maior risco de trombocitopenia e anemia. Recomenda-se a monitorização regular das contagens das células sanguíneas (ver acima).

Infeções e neoplasias que causam mielossupressão

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

Todos os doentes

Accofil 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.

Accofil contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

A tampa da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que

pode causar reações alérgicas graves.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia de filgrastim quando administrado no mesmo dia que a quimioterapia citotóxica mielossupressora. Considerando a sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica mielossupressora, a utilização de filgrastim não é recomendada no período entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia. Existem dados preliminares, obtidos num grupo pequeno de doentes tratados concomitantemente com filgrastim e 5-fluorouracilo, que indicam que a gravidade da neutropenia pode ser exacerbada.

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de filgrastim em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Observou-se um aumento da incidência de perda embrionária em coelhos em vários múltiplos da exposição clínica e na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Existem notificações na literatura onde foi demonstrada a passagem transplacentar de filgrastim em mulheres grávidas.

O filgrastim não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o filgrastim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. 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

O filgrastim não teve efeitos sobre o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Accofil sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos.

Podem ocorrer tonturas após a administração de Accofil (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

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 transudação capilar, esplenomegalia grave/rutura esplénica, transformação em síndrome mielodisplásica ou leucemia em doentes com NCG, DEvH em doentes que receberam transferência alogénica de medula óssea ou transplante de células progenitoras do sangue periférico e

crises falciformes em doentes com anemia de células falciformes.

As reações adversas notificadas mais frequentemente são pirexia, dor musculosquelética (que inclui dor óssea, lombalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculosquelética, dor torácica musculosquelética, dor no pescoço), anemia, vômitos e náuseas. Em ensaios clínicos em doentes oncológicos, a dor musculosquelética foi ligeira ou moderada em 10 % dos doentes e grave em 3% dos doentes.

Resumo tabular de reações adversas

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

A avaliação de efeitos indesejáveis baseia-se nos seguintes dados de frequência:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações		Sépsis 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 de células falciformes com crise
Doenças do sistema imunitário			Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro ^b Hipersensibilidade ^a Hipersensibilidade ao medicamento	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite ^e Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	Hiperuricemia Aumento do ácido úrico sanguíneo	Diminuição da glicemia Pseudogota ^a (condrocalcino por pirofosfato) Perturbações do volume de líquidos
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia		

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^a	Tonturas Hipostesia Parestesia		
Vasculopatias		Hipotensão Hipertensão	Doença veno-occlusiva ^d	Síndrome de transudação capilar ^a ,Aortite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemoptise ^e Dispneia Tosse ^a Dor orofaríngea ^{a,e} Epistaxe	Síndrome de dificuldade respiratória aguda ^a Insuficiência respiratória ^a Edema pulmonar ^a Doença pulmonar intersticial ^a Infiltração pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Hipoxia	
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^{a,e} Vómitos ^{a,e} Náuseas ^a	Obstipação ^e Dor oral		
Afeções hepatobiliares		Aumento da fosfatase alcalina Hepatomegalia	Aumento da gama-glutamil transferase Aumento da aspartato aminotransferase	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^a	Erupção cutânea ^a Eritema	Erupção maculopapular	Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) Vasculite cutânea ^a
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculosquelética ^c	Espasmos musculares	Osteoporose	Diminuição da densidade óssea Exacerbação de artrite reumatoide

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças renais e urinárias		Disúria Hematúria	Proteinúria	Anomalias na urina Glomerulonefrite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^a Inflamação das mucosas ^a Pirexia	Dor no peito ^a Astenia ^a Dor ^a Mal-estar ^e Edema periférico ^e	Injeção no local de injeção	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação à transfusão ^e		

^aVer secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas

^bForam notificados casos de DEvH e mortes em doentes após transplantação alogénica de medula óssea (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas).

^cInclui dor óssea, lombalgia, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculosquelética, dor torácica musculosquelética, dor no pescoço

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

^eAcontecimentos adversos com incidência mais elevada em doentes tratados com filgrastim em comparação com o placebo e associados a sequelas da neoplasia maligna subjacente ou à quimioterapia citotóxica

Descrição de reações adversas selecionadas

DEvH

Foram notificados casos de DEvH e mortes em doentes tratados com G-CSF após transplantação alogénica de medula óssea (ver secções 4.4 e 5.1).

Síndrome de transudação capilar

Foram notificados casos de síndrome de transudação capilar com o uso do fator de estimulação de colónias de granulócitos. Estes ocorreram, de uma maneira geral, em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplas medicações de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

Síndrome de Sweet

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) em doentes tratados com filgrastim.

Acontecimentos adversos pulmonares

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram notificados efeitos adversos pulmonares, incluindo doença pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltração pulmonar em alguns casos que evoluíram para insuficiência respiratória ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), que pode ser fatal (ver secção 4.4).

Esplenomegalia e de rutura esplénica

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

Hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia e hipotensão no tratamento inicial ou em tratamentos subsequentes em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. No global, as notificações foram mais frequentes após administração IV. Em alguns casos, os sintomas recorreram com novas administrações, sugerindo uma relação causal. O filgrastim deve ser descontinuado de forma permanente em doentes que apresentem reações alérgicas graves.

Vasculite cutânea

Foi notificada vasculite cutânea em doentes tratados com filgrastim. O mecanismo da vasculite em doentes tratados com filgrastim é desconhecido. Durante a utilização prolongada foi notificada vasculite cutânea em 2% dos doentes com NCG.

Pseudogota (condrocalcinose por pirofosfato)

Foram notificados casos de pseudo-gota (condrocalcinose por pirofosfato) em doentes oncológicos tratados com filgrastim.

Leucocitose

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

População Pediátrica

Dados de estudos clínicos com filgrastim em doentes pediátricos indicam que a segurança e eficácia de filgrastim são similares em adultos e crianças a receberem quimioterapia citotóxica, o que sugere não haver quaisquer diferenças relacionadas com a idade na farmacocinética de filgrastim. O único acontecimento adverso consistentemente comunicado foi dor musculosquelética, a qual não é diferente da experiência existente na população adulta. Existem dados insuficientes para se efetuar uma avaliação mais aprofundada da utilização de filgrastim em indivíduos pediátricos.

Outras populações especiais

Utilização em Geriatria

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre indivíduos com mais de 65 anos de idade em relação a indivíduos jovens adultos (> 18 anos) que receberam quimioterapia citotóxica e a experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre doentes, idosos e jovens adultos. Não existem dados suficientes para avaliar o uso Accofil em indivíduos geriátricos para outras indicações Accofil aprovadas.

Doentes com NCG pediátricos

Têm sido notificados casos de diminuição da densidade óssea e osteoporose em doentes pediátricos com neutropenia crónica grave recebendo tratamento crónico com filgrastim.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Accofil é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

O G-CSF humano é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea. Accofil contendo r-metHuG-CSF (filgrastim) causa, num período de 24 horas, aumentos marcados das contagens de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos. Em alguns doentes com NCG, o filgrastim também pode induzir um pequeno aumento do número de eosinófilos e basófilos circulantes em relação aos valores iniciais; alguns destes doentes podem apresentar eosinofilia ou basofilia antes do tratamento. O aumento das contagens de neutrófilos é dependente da dose, nas doses recomendadas. Os neutrófilos produzidos em resposta ao filgrastim apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocitária e quimiotática. Após a suspensão do tratamento com filgrastim, o número de neutrófilos circulantes diminui em 50% no período de 1 a 2 dias e volta aos valores normais no período de 1 a 7 dias.

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

A utilização de filgrastim, quer em monoterapia quer após quimioterapia, mobiliza as células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico. Estas CPSP autólogas podem ser colhidas e perfundidas após terapêutica citostática de dose elevada, quer em substituição, quer como complemento do transplante de medula óssea. A perfusão de CPSP acelera a recuperação hematopoiética diminuindo a duração do risco de complicações hemorrágicas e a necessidade de transfusões de plaquetas. Os receptores de CPSPs alogénicas mobilizadas com filgrastim tiveram uma recuperação hematológica significativamente mais rápida, levando a uma diminuição significativa do tempo até à recuperação não suportada de plaquetas, em comparação com a transplantação alogénica da medula óssea.

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

Risco relativo (IC de 95%) de DEvH e MRT após tratamento com G-CSF após transplante de medula óssea (MO)a					
Publicação	Período do estudo	N	DEvH de grau agudo II-IV	DEvH crónica	MRT
Meta-análise (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudo retrospectivo europeu (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudo retrospectiva internacional (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aA análise inclui estudos que envolveram transplante de MO durante este período; alguns estudos utilizaram GM-CSF

^bA análise inclui doentes que receberam transplante de MO durante este período

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea das doses recomendadas, as concentrações séricas permaneceram acima de 10 ng/ml durante 8-16 horas.

Distribuição

O volume de distribuição no sangue é de aproximadamente 150 ml/kg.

Eliminação

Demonstrou-se que a depuração de filgrastim tem uma farmacocinética de primeira ordem após administração subcutânea e intravenosa. A semivida de eliminação sérica do filgrastim é aproximadamente de 3,5 horas com uma velocidade de depuração de cerca de 0,6 ml/min/kg. A perfusão contínua de Accofil durante um período até 28 dias, em doentes em fase de recuperação de um transplante autólogo de medula óssea, não produziu qualquer evidência de acumulação e resultou em semividas de eliminação comparáveis.

Linearidade

Existe uma correlação linear positiva entre a dose e a concentração sérica de filgrastim, quer administrado por via intravenosa quer por via subcutânea.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O filgrastim foi estudado em estudos de toxicidade de dose repetida com a duração de um ano, que revelaram alterações atribuíveis às ações farmacológicas previstas incluindo aumento de leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, granulopoiese extramedular e hipertrofia do baço. Todas estas alterações sofreram reversão após descontinuação do tratamento.

Os efeitos do filgrastim no desenvolvimento pré-natal foram estudados em ratos e coelhos. A administração intravenosa de filgrastim (80 µg/kg/dia) a coelhos durante o período da organogénesis foi tóxica para a mãe e observou-se um aumento de abortos espontâneos e perdas pós-implantação e uma diminuição do tamanho médio das crias vivas e do peso fetal.

Com base em dados comunicados para outro produto de filgrastim semelhante a Accofil, observaram-se resultados comparáveis além de aumento de malformações fetais na dose de 100 µg/kg/dia, uma dose tóxica materna que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 50-90 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica de 5 µg/kg/dia. Neste estudo, o nível de efeito adverso não observado para a toxicidade embrio-fetal foi de 10 µg/kg/dia que correspondeu a uma exposição sistémica de aproximadamente 3-5 vezes as exposições observadas em doentes tratados com a dose clínica. Em ratos gestantes, não se observou toxicidade materna ou fetal em doses até 575 µg/kg/dia. A descendência de ratos, à qual se administrou filgrastim durante os períodos peri-natal e de lactação, apresentou um atraso da diferenciação externa e um atraso do crescimento (>20 µg/kg/dia) e uma redução ligeira da taxa de sobrevida (100 µg/kg/dia).

Não se observou qualquer efeito do filgrastim na fertilidade de ratos macho ou fêmea.

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

Accofil não pode ser diluído com 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

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.

A exposição accidental apenas uma vez a temperaturas de congelação não afeta adversamente a estabilidade de Accofil. Se a exposição tiver sido superior a 48 horas ou tiver sido congelado mais do que

uma vez, então Accofil 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 refrigerado novamente e deve ser eliminado.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A estabilidade físico-química em uso para utilização da solução diluída para perfusão foi demonstrada como sendo de 30 horas a 25°C ± 2°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, as condições e os prazos de conservação da solução em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder 30 horas a 25°C ± 2°C exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringas pré-cheias de vidro Tipo I com uma agulha de aço inoxidável na ponta, permanentemente instalada e com marcações de 1/40 impressas para graduações de 0,1 ml até 1 ml no corpo. A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (ver secção 4.4). Cada seringa pré-cheia contém 0,73 ml de solução.

Cada embalagem contém uma, três, cinco, sete ou dez seringas pré-cheias, com ou sem proteção de segurança para a agulha e compressas com álcool. As embalagens sem blister são para seringas sem proteção de segurança para a agulha. As embalagens blister são para seringas individuais com proteção de segurança para a agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se necessário, Accofil pode ser diluído em glucose a 5%. Não se recomenda, em circunstância alguma, uma diluição para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas após adição de 0,2 ml de solução de albumina sérica humana de 200 mg/ml (20%).

O Accofil não contém conservantes. Tendo em conta o possível risco de contaminação microbiana, as seringas pré-cheias Accofil destinam-se somente a ser utilizadas uma única vez.

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

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

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para prevenir lesões por picada. Isto não afeta a operação normal da seringa. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo. Segure bem na pele até a injeção estar concluída. Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da

haste do êmbolo. A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha.

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

Administrar a dose de acordo com o protocolo padrão.

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/028
EU/1/14/946/029
EU/1/14/946/030
EU/1/14/946/031
EU/1/14/946/032
EU/1/14/946/033
EU/1/14/946/034
EU/1/14/946/035
EU/1/14/946/036

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

Data da primeira autorização: 18.09.2014
Data da última renovação: 12 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

Intas Pharmaceuticals Ltd

Plot no: 423 /P/A

Sarkhej Bavla Highway

Village Moraiya; Taluka: Sanand,

Ahmedabad – 382213 Gujarat, Índia

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polónia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107 -C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A.ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

Cada seringa em 0,5 ml contém 30 milhões de unidades de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia (0,5 ml) + 1 compressa com álcool
“5 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 5 compressas com álcool”
“3 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 3 compressas com álcool”
“10 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 10 compressas com álcool”

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Via subcutânea ou via intravenosa.

Não agite.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/001 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/14/946/002 – 5 seringas pré-cheias
EU/1/14/946/006 – 3 seringas pré-cheias
EU/1/14/946/009 – 10 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior – Seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha numa embalagem blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

Cada seringa em 0,5 ml contém 30 milhões de unidades de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia (0,5 ml) + 1 compressa com álcool
“3 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 3 compressas com álcool”
“5 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 5 compressas com álcool”
“10 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 10 compressas com álcool”
“7 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 7 compressas com álcool”

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Via subcutânea ou via intravenosa.

Não agite.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/005 – 1 seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/008 – 5 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/007 – 3 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/010 – 10 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/017 – 7 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - SERINGA PRÉ-CHEIA**

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

Accofil 30 MU/0,5 ml solução injetável/perfusão
filgrastim
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

Cada seringa em 0,5 ml contém 48 milhões de unidades de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia (0,5 ml) + 1 compressa com álcool
“5 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 5 compressas com álcool”
“3 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 3 compressas com álcool”
“10 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 10 compressas com álcool”

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Via subcutânea ou via intravenosa.

Não agite.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/003 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/14/946/004 – 5 seringas pré-cheias
EU/1/14/946/012 – 3 seringas pré-cheias
EU/1/14/946/015 – 10 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior – Seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha numa embalagem blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

Cada seringa em 0,5 ml contém 48 milhões de unidades de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia (0,5 ml) + 1 compressa com álcool
“3 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 3 compressas com álcool”
“5 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 5 compressas com álcool”
“10 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 10 compressas com álcool”
“7 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 7 compressas com álcool”

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Via subcutânea ou via intravenosa.

Não agite

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifíci Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/011 – 1 seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/014 – 5 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/013 – 3 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/016 – 10 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/018 – 7 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - SERINGA PRÉ-CHEIA**

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

Accofil 48 MU/0,5 ml solução injetável/perfusão
filgrastim
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

Cada seringa em 0,2 ml contém 12 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia (0,2 ml) + 1 compressa com álcool
“5 seringas pré-cheias (0,2 ml) + 5 compressas com álcool”
“3 seringas pré-cheias (0,2 ml) + 3 compressas com álcool”
“10 seringas pré-cheias (0,2 ml) + 10 compressas com álcool”

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Via subcutânea ou via intravenosa.

Não agite.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/019 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/14/946/020 – 3 seringas pré-cheias
EU/1/14/946/021 – 5 seringas pré-cheias
EU/1/14/946/022 – 10 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior – Seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha numa embalagem blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

Cada seringa em 0,2 ml contém 12 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia (0,2 ml) + 1 compressa com álcool
“3 seringas pré-cheias (0,2 ml) + 3 compressas com álcool”
“5 seringas pré-cheias (0,2 ml) + 5 compressas com álcool”
“10 seringas pré-cheias (0,2 ml) + 10 compressas com álcool”
“7 seringas pré-cheias (0,2 ml) + 7 compressas com álcool”

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/023 – 1 seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/024 – 3 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/025 – 5 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/026 – 7 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/027 – 10 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - SERINGA PRÉ-CHEIA**

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

Accofil 12 MU/0,2 ml solução injetável/perfusão
filgrastim
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,2 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Accofil 70 MU/0,73 ml solução injetável ou para perfusão
filgrastim

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

Cada seringa em 0,73 ml contém 70 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia (0,73 ml) + 1 compressa com álcool
“5 seringas pré-cheias (0,73 ml) + 5 compressas com álcool”
“3 seringas pré-cheias (0,73 ml) + 3 compressas com álcool”
“10 seringas pré-cheias (0,73 ml) + 10 compressas com álcool”

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Via subcutânea ou via intravenosa.

Não agite.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/028 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/14/946/029 – 3 seringas pré-cheias
EU/1/14/946/030 – 5 seringas pré-cheias
EU/1/14/946/031 – 10 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior – Seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha numa embalagem blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Accofil 70 MU/0,73 ml solução injetável ou para perfusão
filgrastim

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

Cada seringa em 0,73 ml contém 70 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia (0,73 ml) + 1 compressa com álcool
“3 seringas pré-cheias (0,73 ml) + 3 compressas com álcool”
“5 seringas pré-cheias (0,73 ml) + 5 compressas com álcool”
“10 seringas pré-cheias (0,73 ml) + 10 compressas com álcool”
“7 seringas pré-cheias (0,73 ml) + 7 compressas com álcool”

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Via subcutânea ou via intravenosa.

Não agite

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifíci Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/14/946/032 – 1 seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/033 – 3 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/034 – 5 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/035 – 7 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha
EU/1/14/946/036 – 10 seringas pré-cheias com uma proteção de segurança da agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - SERINGA PRÉ-CHEIA**

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

Accofil 70 MU/0,73 ml solução injetável/perfusão
filgrastim
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,73 ml

6. OUTRAS

B.FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Accofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia filgrastim

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Accofil e para que é utilizado

O que é Accofil

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

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

Accofil pode ser utilizado:

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Accofil

Não utilize Accofil

- se tem alergia ao filgrastim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na

secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Accofil se:

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

- anemia de células falciformes, dado que Accofil pode causar uma crise falciforme;
- osteoporose (doença dos ossos).

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

- tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (abdómen), dor à esquerda abaixo da caixa torácica ou na ponta do seu ombro esquerdo [estes podem ser sintomas de um baço aumentado (esplenomegalia), ou possivelmente de rutura do baço],
- notar uma hemorragia ou nódoa negra invulgar [estas podem ser sintomas de um número baixo de plaquetas no sangue (trombocitopenia), com uma diminuição da capacidade do seu sangue para coagular].
- tiver sinais súbitos de alergia como uma erupção na pele, comichão ou urticária, inchaço da face, lábios, língua ou de outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar porque estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (hipersensibilidade).
- tiver a face ou os tornozelos inchados, sangue na urina ou uma urina de cor castanha ou se notar que está a urinar menos do que é normal (glomerulonefrite).
- tiver sintomas de inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), dado que isto foi notificado raramente em doentes com cancro e dadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

Perda de resposta ao filgrastim

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

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

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

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

Tome especial cuidado com outros medicamentos que estimulam os glóbulos brancos.

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

Outros medicamentos e Accofil

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

Gravidez e amamentação

Accofil não foi testado em mulheres grávidas ou a amamentar.

Accofil não está recomendado durante a gravidez.

É importante informar o seu médico se:

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

Se engravidar durante o tratamento com Accofil, informe o seu médico.

A não ser que o seu médico lhe diga o contrário, tem de parar de amamentar se estiver a utilizar Accofil.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Accofil sobre a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos. Este medicamento pode causar tonturas. É aconselhável esperar e ver como se sente depois de tomar Accofil e antes de começar a conduzir e utilizar máquinas.

Accofil contém sódio

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

Accofil contém sorbitol

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada ml.

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

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

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

3. Como utilizar Accofil

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

Como é administrado o Accofil e quanto devo utilizar?

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

Doentes que façam transplante de medula óssea após quimioterapia:

Irá receber a sua primeira dose de Accofil normalmente pelo menos 24 horas após a sua quimioterapia e pelo menos 24 horas após receber o transplante de medula óssea.

É possível ensinar-lhe a si ou ao seu prestador de cuidados como administrar injeções subcutâneas, de modo a poder continuar o seu tratamento em casa. Contudo, não deve tentá-lo a menos que tenha sido adequadamente ensinado primeiro pelo seu profissional de saúde.

Durante quanto tempo vou utilizar Accofil?

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

Utilização em crianças

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

Instruções para auto-injeção

Esta secção contém informação sobre como administrar a si próprio uma injeção de Accofil. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro. Se tiver dúvidas sobre como se auto-injetar ou quaisquer outras questões informe-se com o seu médico ou enfermeiro.

Como injeto Accofil a mim próprio?

Será necessário administrar a injeção a si próprio no tecido logo abaixo da pele. Esta via de administração designa-se por injeção subcutânea. Necessita de administrar as suas injeções à mesma hora todos os dias.

Equipamento de que necessita

Para que possa administrar a si próprio uma injeção subcutânea, necessita de:

- uma seringa pré-cheia de Accofil;
- compressa com álcool ou algo semelhante;

O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Accofil?

Assegure-se que a proteção da agulha se mantém na seringa até estar pronto para se injetar.

- a. Retire a seringa pré-cheia de Accofil do frigorífico.
- b. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (EXP). Não utilizar se tiver sido ultrapassado o último dia do mês apresentado ou se tiver sido mantida fora do frigorífico por mais de 15 dias ou de outra forma expirado.
- c. Verifique o aspetto de Accofil. Deve ser um líquido límpido e incolor. Se detetar partículas não o pode utilizar.
- d. Para uma injeção mais confortável, deixe a seringa pré-cheia repousar cerca de 30 minutos para atingir a temperatura ambiente ou segure suavemente a seringa pré-cheia na mão durante alguns minutos. Não aqueça Accofil de qualquer outra forma (por exemplo, *não* o aqueça no microondas ou em água quente).
- e. **Lave bem as mãos.**
- f. Encontre um local confortável e bem iluminado e coloque tudo o que necessita num local de fácil alcance (a seringa pré-cheia de Accofil e a compressa com álcool).

Como preparam a minha injeção de Accofil?

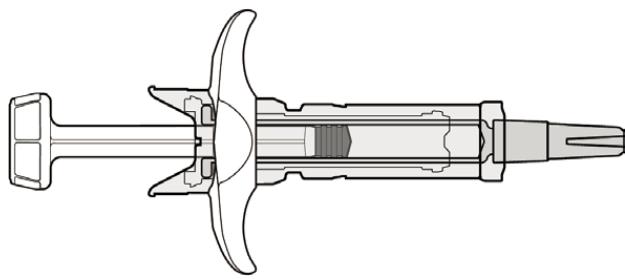
Antes de se injetar Accofil tem de fazer o seguinte:

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Passo 1: Verifique a integridade do sistema

Assegure-se que o sistema está intacto/não está danificado. Não utilize o produto se detetar algum dano (a seringa ou a proteção de segurança da agulha está danificada) ou se houver componentes soltos, e se a proteção de segurança da agulha estiver em posição de segurança antes de utilizar, tal como ilustrado na figura 9, pois isto indica que o sistema já foi operado. Em geral, o produto não deve ser utilizado se não estiver conforme a figura 1. Se for este o caso, elimine o produto num recipiente para objetos de biorisco (cortantes).

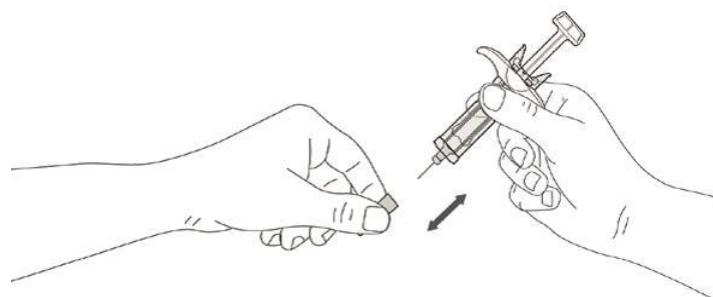
Figura 1



Passo 2: Retire a tampa da agulha

1. Retire a tampa de proteção conforme ilustrado na figura 2. Segure no corpo da proteção de segurança da agulha com uma mão, com a ponta da agulha afastada de si e sem tocar na haste do êmbolo. Puxe a tampa da agulha diretamente para fora com a outra mão. Depois de retirar a tampa da agulha, elimine-a num recipiente para objetos de biorisco (cortantes).
2. Pode detetar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Não necessita de remover a bolha de ar antes de injetar. A injeção da solução com a bolha de ar não é perigosa.
3. A seringa pode conter mais líquido do que necessita. Utilize a escala no reservatório da seringa como se segue para preparar a dose correta de Accofil que o seu médico prescreveu. Expulse a quantidade não necessária de líquido, empurrando o êmbolo para cima até ao número (ml) na seringa que corresponde à dose prescrita.
4. Verifique novamente para se assegurar que a dose correta de Accofil se encontra na seringa.
5. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

Figura 2

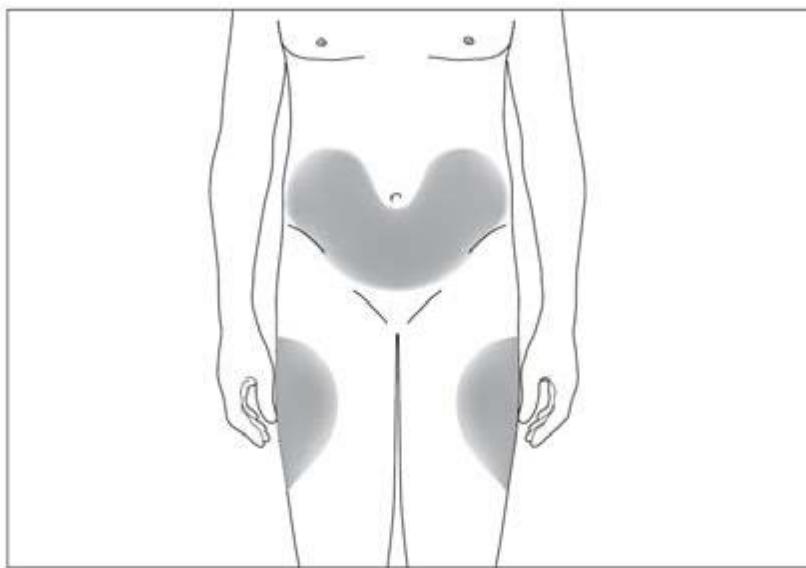


Onde devo administrar a minha injeção?

Os locais mais adequados para se injetar são:

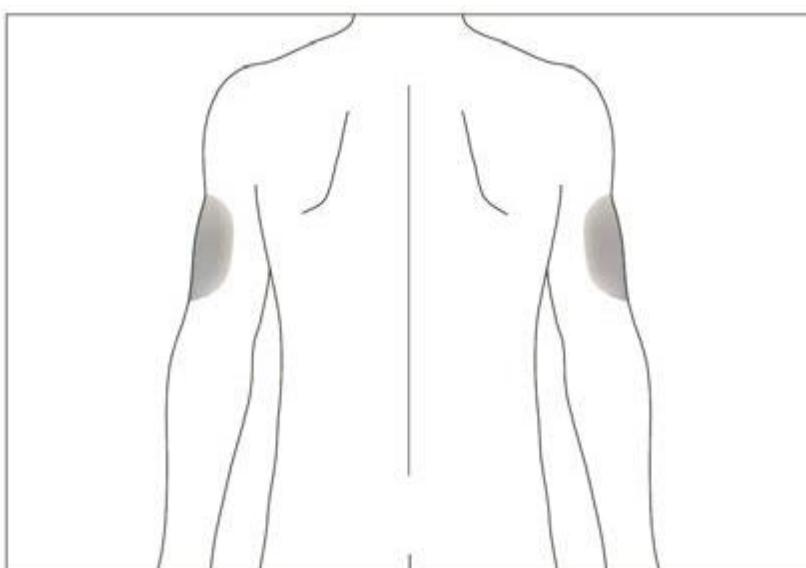
- a parte superior das coxas; e
- o abdómen, exceto a área em volta do umbigo (ver figura 3).

Figura 3



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

Figura 4



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

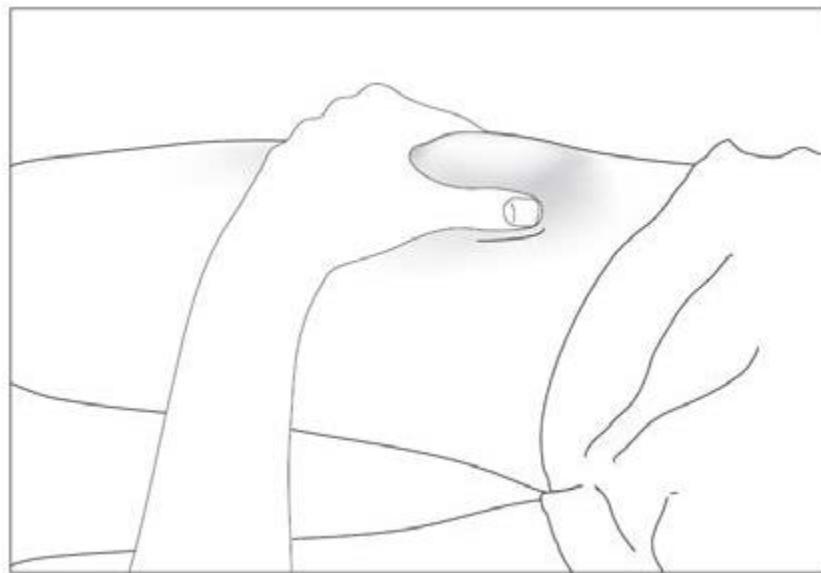
Passo 3: Insira a agulha

- Belisque a pele levemente no local de injeção com uma mão;
- Com a outra mão, insira a agulha no local de injeção sem tocar na cabeça da haste do êmbolo (com um ângulo de 45-90 graus) (ver figura 6 e 7).

Como administro a minha injeção?

Desinfete o local de injeção utilizando a compressa com álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 5).

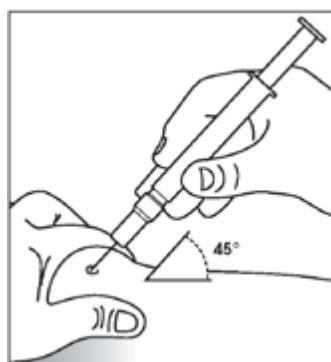
Figura 5



Seringa pré-cheia sem proteção de segurança da agulha

- a. Introduza a agulha por completo na pele, conforme indicado pelo seu enfermeiro ou médico (ver figura 6).
- b. Puxe o êmbolo ligeiramente para verificar se houve perfuração de algum vaso sanguíneo. Se observar sangue na seringa, retire a agulha e volte a inseri-la noutro local.
- c. Mantendo a sua pele sempre presa, prima o êmbolo de forma lenta e uniforme até toda a dose ter sido completamente administrada e não for possível premir mais o êmbolo. Não liberte a pressão do êmbolo.
- d. Injete apenas a dose indicada pelo seu médico.
- e. Depois de injetar o líquido, retire a agulha mantendo pressão no êmbolo e depois solte a pele.
- f. Coloque a seringa usada no recipiente para descartáveis. Utilize cada seringa apenas para uma injeção.

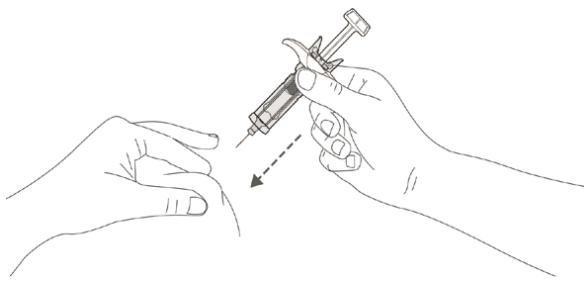
Figura 6



Seringa pré-cheia com proteção de segurança da agulha

- Introduza a agulha por completo na pele, conforme indicado pelo seu enfermeiro ou médico.
- Puxe o êmbolo ligeiramente para verificar se houve perfuração de algum vaso sanguíneo. Se observar sangue na seringa, retire a agulha e volte a inseri-la noutro local.
- Injete apenas a dose que o seu médico lhe indicou, seguindo as instruções abaixo.

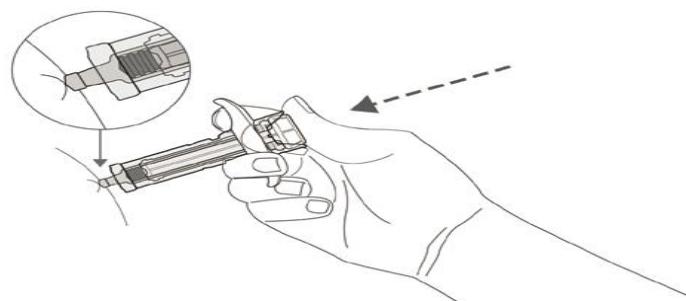
Figura 7



Passo 4: Injeção

Coloque o polegar na cabeça da haste do êmbolo. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo (ver figura 8). Segure bem na pele até a injeção estar concluída.

Figura 8

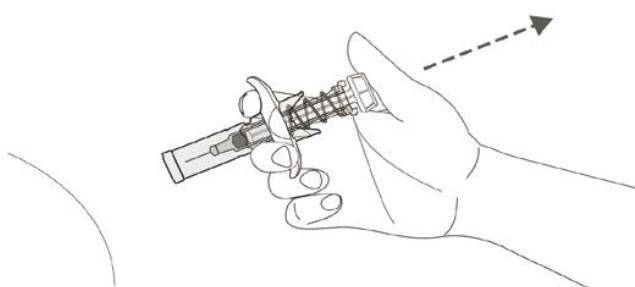


Passo 5: Proteção de picada por agulha

O sistema de segurança será ativado assim que a haste do êmbolo estiver totalmente premida:

- Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo.
- A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha (ver figura 9).

Figura 9



Lembre-se

Se tiver alguns problemas, peça ajuda e aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro.

Eliminação de seringas usadas

A proteção de segurança da agulha evita acidentes com a agulha após a sua utilização, assim, não são necessárias precauções especiais para a sua eliminação. Elimine as seringas conforme indicado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico

Se utilizar mais Accofil do que deveria

Não aumente a dose que o seu médico lhe receitou. Se acha que injetou mais do que deveria, contacte o seu médico assim que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Accofil

Se falhou uma injeção ou injetou muito pouco, contacte o seu médico assim que possível. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Informe imediatamente o seu médico durante o tratamento:

- se tiver uma reação alérgica incluindo fraqueza, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), erupção da pele, erupção da pele com comichão (urticária), inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta (angioedema) e falta de ar (dispneia).
- se tiver tosse, febre e dificuldade em respirar (dispneia), já que podem ser um sinal de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA).
- Se tiver uma lesão nos rins (glomerulonefrite). A lesão dos rins foi observada em doentes que estavam a ser tratados com Accofil. Contacte imediatamente o seu médico se tiver a face ou os tornozelos inchados, sangue na urina ou uma urina de cor castanha ou se notar que está a urinar menos do que é normal.
- Se tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (dor abdominal), dor no lado esquerdo abaixo da caixa torácica ou uma dor na ponta do seu ombro, dado que poderá estar relacionada com um problema no seu baço (aumento do baço (esplenomegalia) ou rutura do baço).
- se estiver a ser tratado para neutropenia crónica grave e tiver sangue na urina (hematuria). O seu médico pode fazer análises regulares à sua urina se tiver este efeito indesejável ou se forem detetadas proteínas na sua urina (proteinúria).
- Se tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos indesejáveis: edema ou inchaço, que pode estar associado a uma diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal, sensação de enfartamento e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se rapidamente.

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

- Se tem uma combinação de quaisquer dos seguintes sintomas:
 - febre, ou arrepios, ou sensação de estar com muito frio, frequência cardíaca elevada, confusão ou desorientação, falta de ar, dor ou desconforto extremo e pele húmida ou suada.

Estes podem ser sintomas de uma doença chamada “sépsis” (também chamada “envenenamento do sangue”), uma infecção grave com uma resposta inflamatória de todo o corpo que pode pôr a vida em risco e necessita de atenção médica urgente.

Um efeito indesejável frequente da utilização de Accofil é dor nos músculos ou ossos (dor musculoesquelética), que pode ser aliviada tomando medicamentos normais para as dores (analgésicos). Em doentes submetidos a transplante de células estaminais ou de medula óssea, pode ocorrer doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) – esta é uma reação das células do dador contra o doente que

recebe o transplante; os sinais e sintomas incluem erupção nas palmas das mãos ou plantas dos pés e úlceras e feridas na boca, tubo digestivo, fígado, pele, ou nos olhos, pulmões, vagina e articulações.

Pode ser observado um aumento dos glóbulos brancos (leucocitose) e diminuição das plaquetas em dadores saudáveis de células estaminais que reduz a capacidade do seu sangue de coagular (trombocitopenia); estes serão controlados pelo seu médico.

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

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

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

- inflamação dos pulmões (bronquite)
- infecção das vias respiratórias superiores
- infecção das vias urinárias
- diminuição do apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- tonturas
- diminuição da sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- formigueiros e dormência nas mãos e nos pés (parestesia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial elevada (hipertensão)
- tosse
- tossir sangue (hemoptise)
- dor na boca e garganta (dor orofaríngea)
- sangramentos do nariz (epistaxe)
- prisão de ventre
- dor oral
- aumento do tamanho do fígado (hepatomegalia)
- erupção na pele
- vermelhidão da pele (eritema)
- espasmos musculares
- dor ao urinar (disúria)
- dor no peito
- dor
- fraqueza generalizada (astenia)
- sensação de não se sentir bem (mal-estar)
- inchaço das mãos e pés (edema periférico)
- aumento de certas enzimas no sangue
- alterações da bioquímica do sangue
- reação à transfusão

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

- aumento de glóbulos brancos (leucocitose)
- reação alérgica (hipersensibilidade)

- rejeição de medula óssea transplantada (doença do enxerto *versus* hospedeiro)
- níveis elevados de ácido úrico no sangue, que podem causar gota (hiperuricemias) (aumento do ácido úrico no sangue)
- lesão do fígado causada pelo bloqueio de pequenas veias no fígado (doença veno-oclusiva)
- pulmões que não funcionam como deviam causando falta de ar (insuficiência respiratória)
- inchaço e/ou líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial)
- radiografias anormais dos pulmões (infiltração pulmonar)
- sangramento dos pulmões (hemorragia pulmonar)
- falta de absorção de oxigénio nos pulmões (hipoxia)
- erupção na pele com pápulas (erupção maculopapular)
- doença que faz com que os ossos fiquem menos densos, tornando-os mais fracos, mais frágeis e com probabilidade de partirem (osteoporose)
- reação no local de injeção

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar mais do que 1 em cada 1000 pessoas):

- Inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.
- dor intensa nos ossos, peito, tubo digestivo ou articulações (crise de anemia de células falciformes)
- reação alérgica súbita com risco de vida (reação anafilática)
- dor e inchaço das articulações, semelhante a gota (pseudogota)
- uma alteração na maneira como o seu corpo regula os líquidos no seu corpo e que pode causar inchaço (perturbações do volume dos líquidos)
- inflamação dos vasos sanguíneos da pele (vasculite cutânea)
- feridas dolorosas, elevadas, cor de ameixa nos membros e algumas vezes na face e pescoço, com febre (síndrome de Sweet)
- agravamento da artrite reumatoide
- alteração anormal na urina
- diminuição da densidade óssea
- .

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Accofil

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

A seringa pode ser retirada do frigorífico e deixada à temperatura ambiente (não acima de 25°C) por um único período, que termina dentro do prazo de validade indicado no rótulo, de até um máximo de 15 dias. No fim deste período o produto não deve ser refrigerado novamente e deve ser eliminado.

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

Não utilize Accofil se verificar que está turvo, ou que há descoloração ou que contém partículas.

Não coloque de volta a proteção na agulha utilizada, pois pode picar-se accidentalmente. Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Accofil

- A substância ativa é o filgrastim. Cada seringa pré-cheia contém 30 MU (300 microgramas) de filgrastim em 0,5 ml, correspondendo a 0,6 mg/ml.
- Os outros componentes são o ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de Accofil e conteúdo da embalagem

Accofil é uma solução injetável ou para perfusão límpida e incolor numa seringa pré-cheia, marcado com 1/40 marcas impressas de 0,1 ml a 1 ml na seringa, com uma agulha de injeção. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Accofil está disponível em embalagens contendo 1, 3, 5, 7 e 10 seringas pré-cheias, com ou sem uma proteção de segurança da agulha fixa e compressas com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polónia

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Este folheto foi revisto pela última vez em:

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

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

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

A exposição accidental a temperaturas de congelação durante um período de até 48 horas não afeta a estabilidade de Accofil. Se a exposição tiver sido superior a 48 horas ou se tiver sido congelado mais do que uma vez, então NÃO se deve utilizar Accofil.

De modo a melhorar a rastreabilidade dos fatores de estimulação de colónias de granulócitos, o nome do medicamento (Accofil) e o número do lote do medicamento administrado devem ser cuidadosamente registados na ficha do doente.

Accofil não deve ser diluído com solução de cloreto de sódio. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os abaixo mencionados. O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de vidro e plástico exceto quando diluído, como abaixo mencionado.

Se necessário, Accofil pode ser diluído em glucose a 5%. Nunca diluir para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas após adição de 0,2 ml de solução de albumina humana de 200 mg/ml (20%).

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

Após diluição:

A estabilidade físico-química para utilização da solução diluída para perfusão ficou demonstrada para 30 horas, quando conservada a 25 ± 2 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os prazos de conservação da solução antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder as 30 horas 25 °C ± 2 °C, exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.

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

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para evitar acidentes com a agulha. Isto não afeta o funcionamento normal da seringa. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo. Segure bem na pele até a injeção estar concluída. Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo. A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha.

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

Administrar a dose de acordo com o protocolo normalizado.

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Eliminação

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

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Accofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia filgrastim

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Accofil e para que é utilizado

O que é Accofil

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

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

Accofil pode ser utilizado:

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Accofil

Não utilize Accofil

- se tem alergia ao filgrastim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na

secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Accofil:

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

- anemia de células falciformes, dado que Accofil pode causar uma crise falciforme;
- osteoporose (doença dos ossos).

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

- tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (abdómen), dor à esquerda abaixo da caixa torácica ou na ponta do seu ombro esquerdo [estes podem ser sintomas de um baço aumentado (esplenomegalia), ou possivelmente de rutura do baço],
- notar uma hemorragia ou nódoa negra invulgar [estas podem ser sintomas de um número baixo de plaquetas no sangue (trombocitopenia), com uma diminuição da capacidade do seu sangue para coagular].
- tiver sinais súbitos de alergia como uma erupção na pele, comichão ou urticária, inchaço da face, lábios, língua ou de outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar porque estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (hipersensibilidade).
- tiver a face ou os tornozelos inchados, sangue na urina ou uma urina de cor castanha ou se notar que está a urinar menos do que é normal (glomerulonefrite).
- tiver sintomas de inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo) dado que isto foi notificado raramente em doentes com cancro e dadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

Perda de resposta ao filgrastim

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

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

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

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

Tome especial cuidado com outros medicamentos que estimulam os glóbulos brancos.

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

Outros medicamentos e Accofil

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

Gravidez e amamentação

Accofil não foi testado em mulheres grávidas ou a amamentar.

Accofil não está recomendado durante a gravidez.

É importante informar o seu médico se:

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

Se engravidar durante o tratamento com Accofil, informe o seu médico.

A não ser que o seu médico lhe diga o contrário, tem de parar de amamentar se estiver a utilizar Accofil.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Accofil sobre a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos. Este medicamento pode causar tonturas. É aconselhável esperar e ver como se sente depois de tomar Accofil e antes de começar a conduzir e utilizar máquinas.

Accofil contém sódio

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

Accofil contém sorbitol

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada ml. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver (ou o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não pode (ou o seu filho não pode) receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem processar a frutose, o que pode causar efeitos indesejáveis graves.

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

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

3. Como utilizar Accofil

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

A quantidade de Accofil de que necessita depende da situação para a qual está a tomar Accofil e do seu peso corporal.

Como é administrado o Accofil e quanto devo utilizar?

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

Doentes que façam transplante de medula óssea após quimioterapia:

Irá receber a sua primeira dose de Accofil normalmente pelo menos 24 horas após a sua quimioterapia e pelo menos 24 horas após receber o transplante de medula óssea.

É possível ensinar-lhe a si ou ao seu prestador de cuidados como administrar injeções subcutâneas, de modo a poder continuar o seu tratamento em casa. Contudo, não deve tentá-lo a menos que tenha sido adequadamente ensinado primeiro pelo seu profissional de saúde.

Durante quanto tempo vou utilizar Accofil?

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

Utilização em crianças

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

Instruções para auto-injeção

Esta secção contém informação sobre como administrar a si próprio uma injeção de Accofil. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro. Se tiver dúvidas sobre como se auto-injetar ou quaisquer outras questões informe-se com o seu médico ou enfermeiro.

Como injeto Accofil a mim próprio?

Será necessário administrar a injeção a si próprio no tecido logo abaixo da pele. Esta via de administração designa-se por injeção subcutânea. Necessita de administrar as suas injeções à mesma hora todos os dias.

Equipamento de que necessita

Para que possa administrar a si próprio uma injeção subcutânea, necessita de:

- uma seringa pré-cheia de Accofil;
- compressa com álcool ou algo semelhante;

O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Accofil?

Assegure-se que a proteção da agulha se mantém na seringa até estar pronto para se injetar.

- a. Retire a seringa pré-cheia de Accofil do frigorífico.
- b. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (EXP). Não utilizar se tiver sido ultrapassado o último dia do mês apresentado ou se tiver sido mantida fora do frigorífico por mais de 15 dias ou de outra forma expirado.
- c. Verifique o aspetto de Accofil. Deve ser um líquido límpido e incolor. Se detetar partículas não o pode utilizar.
- d. Para uma injeção mais confortável, deixe a seringa pré-cheia repousar cerca de 30 minutos para atingir a temperatura ambiente ou segure suavemente a seringa pré-cheia na mão durante alguns minutos. Não aqueça Accofil de qualquer outra forma (por exemplo, *não* o aqueça no microondas ou em água quente).
- e. **Lave bem as mãos.**
- f. Encontre um local confortável e bem iluminado e coloque tudo o que necessita num local de fácil alcance (a seringa pré-cheia de Accofil e a compressa com álcool).

Como preparam a minha injeção de Accofil?

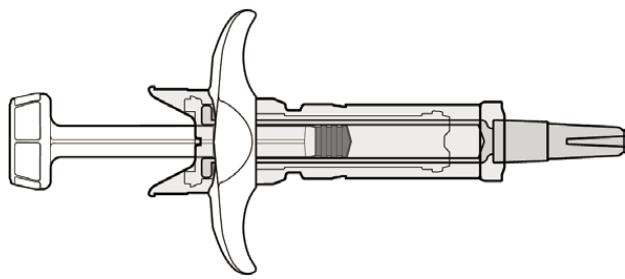
Antes de se injetar Accofil tem de fazer o seguinte:

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Passo 1: Verifique a integridade do sistema

Assegure-se que o sistema está intacto/não está danificado. Não utilize o produto se detetar algum dano (a seringa ou a proteção de segurança da agulha está danificada) ou se houver componentes soltos, e se a proteção de segurança da agulha estiver em posição de segurança antes de utilizar, tal como ilustrado na figura 9, pois isto indica que o sistema já foi operado. Em geral, o produto não deve ser utilizado se não estiver conforme a figura 1. Se for este o caso, elimine o produto num recipiente para objetos de biorisco (cortantes).

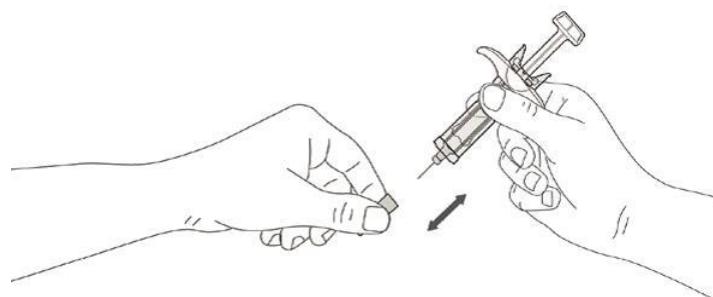
Figura 1



Passo 2: Retire a tampa da agulha

1. Retire a tampa de proteção conforme ilustrado na figura 2. Segure no corpo da proteção de segurança da agulha com uma mão, com a ponta da agulha afastada de si e sem tocar na haste do êmbolo. Puxe a tampa da agulha diretamente para fora com a outra mão. Depois de retirar a tampa da agulha, elimine-a num recipiente para objetos de biorisco (cortantes).
2. Pode detetar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Não necessita de remover a bolha de ar antes de injetar. A injeção da solução com a bolha de ar não é perigosa.
3. A seringa pode conter mais líquido do que necessita. Utilize a escala no reservatório da seringa como se segue para preparar a dose correta de Accofil que o seu médico prescreveu. Expulse a quantidade não necessária de líquido, empurrando o êmbolo para cima até ao número (ml) na seringa que corresponde à dose prescrita.
4. Verifique novamente para se assegurar que a dose correta de Accofil se encontra na seringa.
5. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

Figura 2

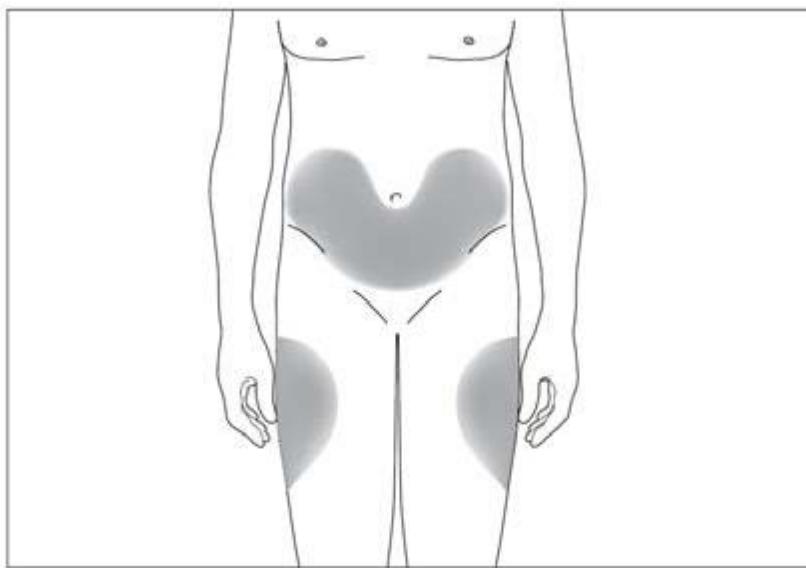


Onde devo administrar a minha injeção?

Os locais mais adequados para se injetar são:

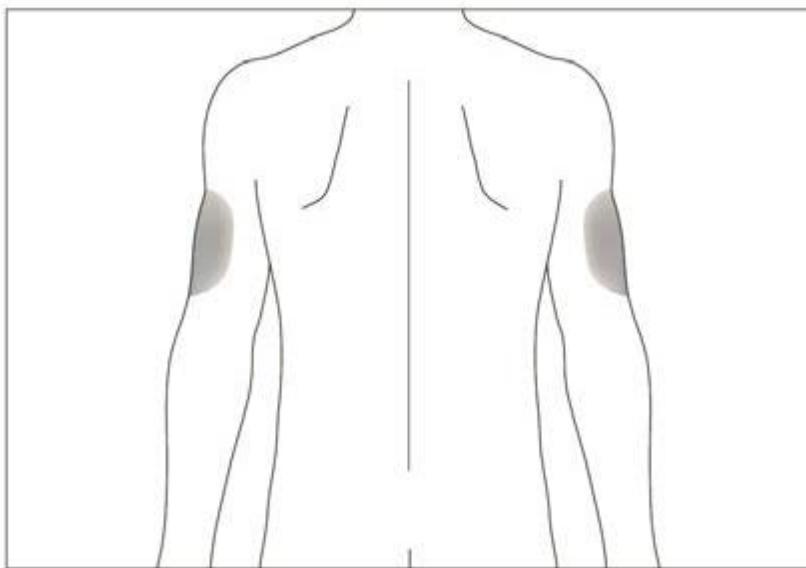
- a parte superior das coxas; e
- o abdómen, exceto a área em volta do umbigo (ver figura 3).

Figura 3



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

Figura 4



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

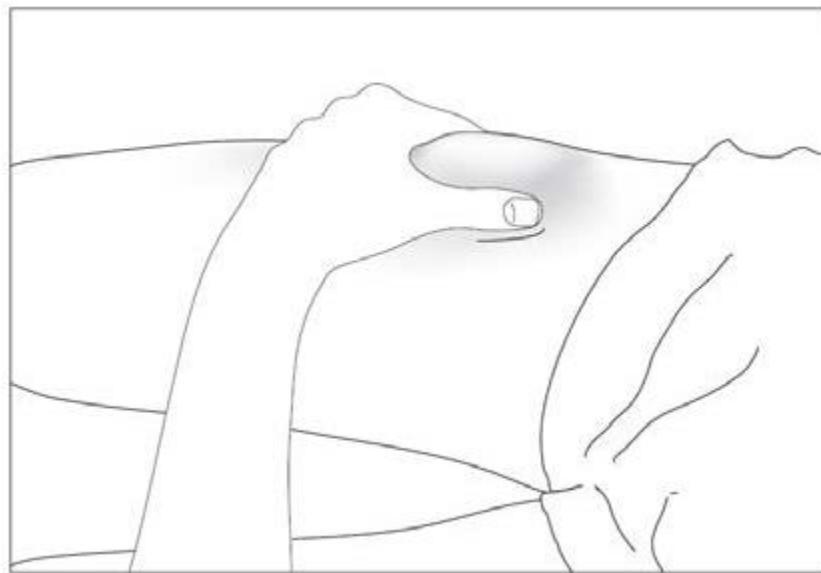
Passo 3: Insira a agulha

- Belisque a pele levemente no local de injeção com uma mão;
- Com a outra mão, insira a agulha no local de injeção sem tocar na cabeça da haste do êmbolo (com um ângulo de 45-90 graus) (ver figura 6 e 7).

Como administro a minha injeção?

Desinfete o local de injeção utilizando a compressa com álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 5).

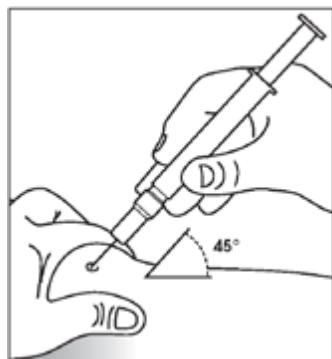
Figura 5



Seringa pré-cheia sem proteção de segurança da agulha

- a. Introduza a agulha por completo na pele, conforme indicado pelo seu enfermeiro ou médico (ver figura 6).
- b. Puxe o êmbolo ligeiramente para verificar se houve perfuração de algum vaso sanguíneo. Se observar sangue na seringa, retire a agulha e volte a inseri-la noutro local.
- c. Mantendo a sua pele sempre presa, prima o êmbolo de forma lenta e uniforme até toda a dose ter sido completamente administrada e não for possível premir mais o êmbolo. Não liberte a pressão do êmbolo.
- d. Injete apenas a dose indicada pelo seu médico.
- e. Depois de injetar o líquido, retire a agulha mantendo pressão no êmbolo e depois solte a pele.
- f. Coloque a seringa usada no recipiente para descartáveis. Utilize cada seringa apenas para uma injeção.

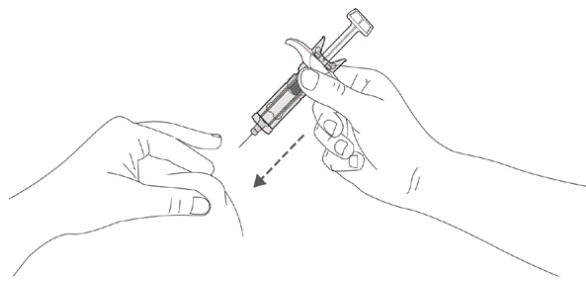
Figura 6



Seringa pré-cheia com proteção de segurança da agulha

- Introduza a agulha por completo na pele, conforme indicado pelo seu enfermeiro ou médico.
- Puxe o êmbolo ligeiramente para verificar se houve perfuração de algum vaso sanguíneo. Se observar sangue na seringa, retire a agulha e volte a inseri-la noutro local.
- Injete apenas a dose que o seu médico lhe indicou, seguindo as instruções abaixo.

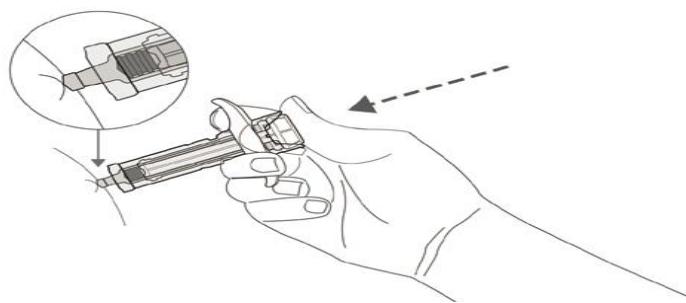
Figura 7



Passo 4: Injeção

Coloque o polegar na cabeça da haste do êmbolo. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo (ver figura 8). Segure bem na pele até a injeção estar concluída.

Figura 8

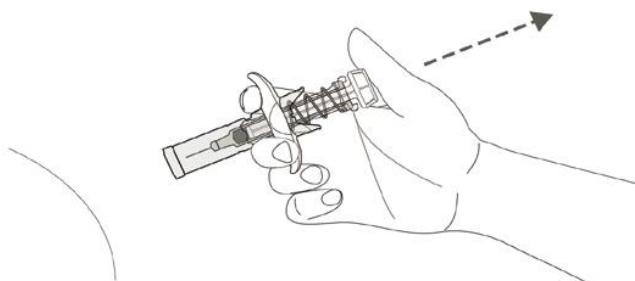


Passo 5: Proteção de picada por agulha

O sistema de segurança será ativado assim que a haste do êmbolo estiver totalmente premida:

- Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo.
- A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha dentro da proteção de segurança da agulha (ver figura 9).

Figura 9



Lembre-se

Se tiver alguns problemas, peça ajuda e aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro.

Eliminação de seringas usadas

A proteção de segurança da agulha evita acidentes com a agulha após a sua utilização, assim, não são necessárias precauções especiais para a sua eliminação. Elimine as seringas conforme indicado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico

Se utilizar mais Accofil do que deveria

Não aumente a dose que o seu médico lhe receitou. Se acha que injetou mais do que deveria, contacte o seu médico assim que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Accofil

Se falhou uma injeção ou injetou muito pouco, contacte o seu médico assim que possível. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Informe imediatamente o seu médico durante o tratamento:

- se tiver uma reação alérgica incluindo fraqueza, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), erupção da pele, erupção da pele com comichão (urticária), inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta (angioedema) e falta de ar (dispneia).
- se tiver tosse, febre e dificuldade em respirar (dispneia), já que podem ser um sinal de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA).
- se tiver uma lesão nos rins (glomerulonefrite). A lesão dos rins foi observada em doentes que estavam a ser tratados com Accofil. Contacte imediatamente o seu médico se tiver a face ou os tornozelos inchados, sangue na urina ou uma urina de cor castanha ou se notar que está a urinar menos do que é normal.
- se tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (abdominal), dor no lado esquerdo abaixo da caixa torácica ou uma dor na ponta do seu ombro dado que poderá estar relacionada com um problema no seu baço (aumento do baço (esplenomegalia) ou rutura do baço).
- se estiver a ser tratado para neutropenia crónica grave e tiver sangue na urina (hematuria). O seu médico pode fazer análises regulares à sua urina se tiver este efeito indesejável ou se forem detetadas proteínas na sua urina (proteinúria).
- Se tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos indesejáveis: edema ou inchaço, que pode estar associado a uma diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal, sensação de enfartamento e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se rapidamente.

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

- Se tem uma combinação de quaisquer dos seguintes sintomas:
 - febre, ou arrepios, ou sensação de estar com muito frio, frequência cardíaca elevada, confusão ou desorientação, falta de ar, dor ou desconforto extremo e pele húmida ou suada.

Estes podem ser sintomas de uma doença chamada “sépsis” (também chamada “envenenamento do sangue”), uma infecção grave com uma resposta inflamatória de todo o corpo que pode pôr a vida em risco e necessita de atenção médica urgente.

Um efeito indesejável frequente da utilização de Accofil é dor nos músculos ou ossos (dor musculoesquelética), que pode ser aliviada tomando medicamentos normais para as dores (analgésicos). Em doentes submetidos a transplante de células estaminais ou de medula óssea, pode ocorrer doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) – esta é uma reação das células do dador contra o doente que

recebe o transplante; os sinais e sintomas incluem erupção nas palmas das mãos ou plantas dos pés e úlceras e feridas na boca, tubo digestivo, fígado, pele, ou nos olhos, pulmões, vagina e articulações.

Pode ser observado, em dadores normais de células estaminais, um aumento dos glóbulos brancos (leucocitose) e uma diminuição das plaquetas que reduz a capacidade do sangue de coagular (trombocitopenia); estes serão controlados pelo seu médico.

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

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

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

- inflamação dos pulmões (bronquite)
- infecção das vias respiratórias superiores
- infecção das vias urinárias
- diminuição do apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- tonturas
- diminuição da sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- formigueiros e dormência nas mãos e nos pés (parestesia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial elevada (hipertensão)
- tosse
- tossir sangue (hemoptise)
- dor na boca e garganta (dor orofaríngea)
- sangramentos do nariz (epistaxe)
- prisão de ventre
- dor oral
- aumento do tamanho do fígado (hepatomegalia)
- erupção na pele
- vermelhidão da pele (eritema)
- espasmos musculares
- dor ao urinar (disúria)
- dor no peito
- dor
- fraqueza generalizada (astenia)
- sensação de não se sentir bem (mal-estar)
- inchaço das mãos e pés (edema periférico)
- aumento de certas enzimas no sangue
- alterações da bioquímica do sangue
- reação à transfusão

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

- aumento de glóbulos brancos (leucocitose)
- reação alérgica (hipersensibilidade)

- rejeição de medula óssea transplantada (doença do enxerto *versus* hospedeiro)
- níveis elevados de ácido úrico no sangue, que podem causar gota (hiperuricemia) (aumento do ácido úrico no sangue)
- lesão do fígado causada pelo bloqueio de pequenas veias no fígado (doença veno-occlusiva)
- pulmões que não funcionam como deviam causando falta de ar (insuficiência respiratória)
- inchaço e/ou líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial)
- radiografias anormais dos pulmões (infiltração pulmonar)
- sangramento dos pulmões (hemorragia pulmonar)
- falta de absorção de oxigénio nos pulmões (hipoxia)
- erupção na pele com pápulas (erupção maculopapular)
- doença que faz com que os ossos fiquem menos densos, tornando-os mais fracos, mais frágeis e com probabilidade de partirem (osteoporose)
- reação no local de injeção

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar mais do que 1 em cada 1000 pessoas):

- Inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.
- dor intensa nos ossos, peito, tubo digestivo ou articulações (crise de anemia de células falciformes)
- reação alérgica súbita com risco de vida (reação anafilática)
- dor e inchaço das articulações, semelhante a gota (pseudogota)
- uma alteração na maneira como o seu corpo regula os líquidos no seu corpo e que pode causar inchaço (perturbações do volume dos líquidos)
- inflamação dos vasos sanguíneos da pele (vasculite cutânea)
- feridas dolorosas, elevadas, cor de ameixa nos membros e algumas vezes na face e pescoço, com febre (síndrome de Sweet)
- agravamento da artrite reumatoide
- alteração anormal na urina
- diminuição da densidade óssea

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Accofil

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

A seringa pode ser retirada do frigorífico e deixada à temperatura ambiente (não acima de 25°C) por um único período, que termina dentro do prazo de validade indicado no rótulo, de até um máximo, de 15 dias. No fim deste período o produto não deve ser refrigerado novamente e deve ser eliminado.

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

Não utilize Accofil se verificar que está turvo, ou que há descoloração ou que contém partículas.

Não coloque de volta a proteção na agulha utilizada, pois pode picar-se accidentalmente. Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Accofil

- A substância ativa é o filgrastim. Cada seringa pré-cheia contém 48 MU (480 microgramas) de filgrastim em 0,5 ml, correspondendo a 0,96 mg/ml.
- Os outros componentes são o ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de Accofil e conteúdo da embalagem

Accofil é uma solução injetável ou para perfusão límpida e incolor numa seringa pré-cheia, marcado com 1/40 marcas impressas de 0,1 ml a 1 ml na seringa, com uma agulha de injeção. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Accofil está disponível em embalagens contendo 1, 3, 5, 7 e 10 seringas pré-cheias, com ou sem uma proteção de segurança da agulha fixa e compressas com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polónia

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Este folheto foi revisto pela última vez em:

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

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

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

A exposição accidental a temperaturas de congelação durante um período de até 48 horas não afeta a estabilidade de Accofil. Se a exposição tiver sido superior a 48 horas ou se tiver sido congelado mais do que uma vez, então NÃO se deve utilizar Accofil.

De modo a melhorar a rastreabilidade dos fatores de estimulação de colónias de granulócitos, o nome do medicamento (Accofil) e o número do lote do medicamento administrado devem ser cuidadosamente registados na ficha do doente.

Accofil não deve ser diluído com solução de cloreto de sódio. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os abaixo mencionados. O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de vidro e plástico exceto quando diluído, como abaixo mencionado.

Se necessário, Accofil pode ser diluído em glucose a 5%. Nunca diluir para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas após adição de 0,2 ml de solução de albumina humana de 200 mg/ml (20%).

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

Após diluição:

A estabilidade físico-química para utilização da solução diluída para perfusão ficou demonstrada para 30 horas, quando conservada a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os prazos de conservação da solução antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder as 30 horas a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.

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

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para evitar acidentes com a agulha. Isto não afeta o funcionamento normal da seringa. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo. Segure bem na pele até a injeção estar concluída. Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo. A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha.

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

Administrar a dose de acordo com o protocolo normalizado.

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Eliminação

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

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Accofil 12 MU/0,2 ml (0,6 mg/ml) solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia filgrastim

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Accofil e para que é utilizado

O que é Accofil

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

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

Accofil pode ser utilizado:

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Accofil

Não utilize Accofil

- se tem alergia ao filgrastim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na

secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Accofil:

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

- anemia de células falciformes, dado que Accofil pode causar uma crise falciforme
- osteoporose (doença dos ossos)

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

- tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (abdómen), dor à esquerda abaixo da caixa torácica ou na ponta do seu ombro esquerdo [estes podem ser sintomas de um baço aumentado (esplenomegalia), ou possivelmente de rutura do baço],
- notar uma hemorragia ou nódoa negra invulgar [estas podem ser sintomas de um número baixo de plaquetas no sangue (trombocitopenia), com uma diminuição da capacidade do seu sangue para coagular].
- tiver sinais súbitos de alergia como uma erupção na pele, comichão ou urticária, inchaço da face, lábios, língua ou de outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar porque estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (hipersensibilidade).
- tiver a face ou os tornozelos inchados, sangue na urina ou uma urina de cor castanha ou se notar que está a urinar menos do que é normal (glomerulonefrite).
- tiver sintomas de inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo) dado que isto foi notificado raramente em doentes com cancro e dadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

Perda de resposta ao filgrastim

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

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

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

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

Tome especial cuidado com outros medicamentos que estimulam os glóbulos brancos.

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

Outros medicamentos e Accofil

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

Gravidez e amamentação

Accofil não foi testado em mulheres grávidas ou a amamentar.

Accofil não está recomendado durante a gravidez.

É importante informar o seu médico se:

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

Se engravidar durante o tratamento com Accofil, informe o seu médico.

A não ser que o seu médico lhe diga o contrário, tem de parar de amamentar se estiver a utilizar Accofil.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Accofil sobre a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos. Este medicamento pode causar tonturas. É aconselhável esperar e ver como se sente depois de tomar Accofil e antes de começar a conduzir e utilizar máquinas.

Accofil contém sódio

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

Accofil contém sorbitol

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada ml. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver (ou o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não pode (ou o seu filho não pode) receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem processar a frutose, o que pode causar efeitos indesejáveis graves.

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

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

3. Como utilizar Accofil

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

A quantidade de Accofil de que necessita depende da situação para a qual está a tomar Accofil e do seu peso corporal.

Como é administrado o Accofil e quanto devo utilizar?

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

Doentes que façam transplante de medula óssea após quimioterapia:

Irá receber a sua primeira dose de Accofil normalmente pelo menos 24 horas após a sua quimioterapia e pelo menos 24 horas após receber o transplante de medula óssea.

É possível ensinar-lhe a si ou ao seu prestador de cuidados como administrar injeções subcutâneas, de modo a poder continuar o seu tratamento em casa. Contudo, não deve tentá-lo a menos que tenha sido adequadamente ensinado primeiro pelo seu profissional de saúde.

Durante quanto tempo vou utilizar Accofil?

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

Utilização em crianças

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

Instruções para auto-injeção

Esta secção contém informação sobre como administrar a si próprio uma injeção de Accofil. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro. Se tiver dúvidas sobre como se auto-injetar ou quaisquer outras questões informe-se com o seu médico ou enfermeiro.

Como injeto Accofil a mim próprio?

Será necessário administrar a injeção a si próprio no tecido logo abaixo da pele. Esta via de administração designa-se por injeção subcutânea. Necessita de administrar as suas injeções à mesma hora todos os dias.

Equipamento de que necessita

Para que possa administrar a si próprio uma injeção subcutânea, necessita de:

- uma seringa pré-cheia de Accofil;
- compressa com álcool ou algo semelhante;

O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Accofil?

Assegure-se que a proteção da agulha se mantém na seringa até estar pronto para se injetar.

- a. Retire a seringa pré-cheia de Accofil do frigorífico.
- b. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (EXP). Não utilizar se tiver sido ultrapassado o último dia do mês apresentado ou se tiver sido mantida fora do frigorífico por mais de 15 dias ou de outra forma expirado.
- c. Verifique o aspetto de Accofil. Deve ser um líquido límpido e incolor. Se detetar partículas não o pode utilizar.
- d. Para uma injeção mais confortável, deixe a seringa pré-cheia repousar cerca de 30 minutos para atingir a temperatura ambiente ou segure suavemente a seringa pré-cheia na mão durante alguns minutos. Não aqueça Accofil de qualquer outra forma (por exemplo, *não* o aqueça no microondas ou em água quente).
- e. **Lave bem as mãos.**
- f. Encontre um local confortável e bem iluminado e coloque tudo o que necessita num local de fácil alcance (a seringa pré-cheia de Accofil e a compressa com álcool).

Como preparam a minha injeção de Accofil?

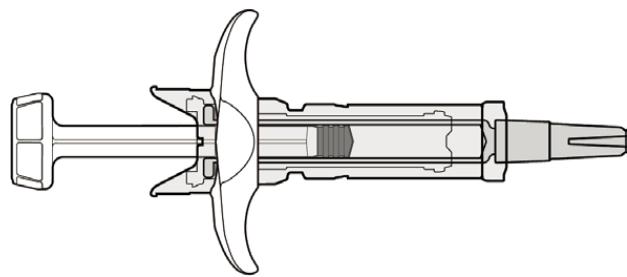
Antes de se injetar Accofil, tem de fazer o seguinte:

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Passo 1: Verifique a integridade do sistema

Assegure-se que o sistema está intacto/não está danificado. Não utilize o produto se detetar algum dano (a seringa ou a proteção de segurança da agulha está danificada) ou se houver componentes soltos, e se a proteção de segurança da agulha estiver em posição de segurança antes de utilizar, tal como ilustrado na figura 9, pois isto indica que o sistema já foi operado. Em geral, o produto não deve ser utilizado se não estiver conforme a figura 1. Se for este o caso, elimine o produto num recipiente para objetos de biorisco (cortantes).

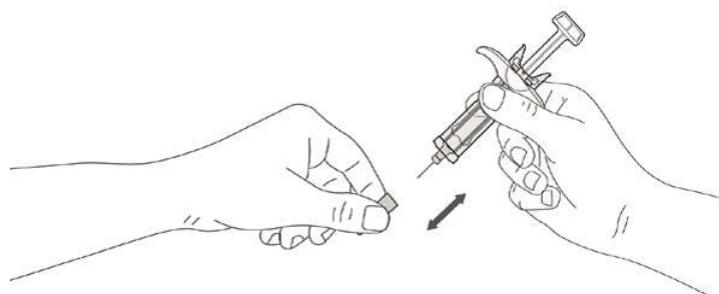
Figura 1



Passo 2: Retire a tampa da agulha

1. Retire a tampa de proteção conforme ilustrado na figura 2. Segure no corpo da proteção de segurança da agulha com uma mão, com a ponta da agulha afastada de si e sem tocar na haste do êmbolo. Puxe a tampa da agulha diretamente para fora com a outra mão. Depois de retirar a tampa da agulha, elimine-a num recipiente para objetos de biorisco (cortantes).
2. Pode detetar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Não necessita de remover a bolha de ar antes de injetar. A injeção da solução com a bolha de ar não é perigosa.
3. A seringa pode conter mais líquido do que necessita. Utilize a escala no reservatório da seringa como se segue para preparar a dose correta de Accofil que o seu médico prescreveu. Expulse a quantidade não necessária de líquido, empurrando o êmbolo para cima até ao número (ml) na seringa que corresponde à dose prescrita.
4. Verifique novamente para se assegurar que a dose correta de Accofil se encontra na seringa.
5. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

Figura 2

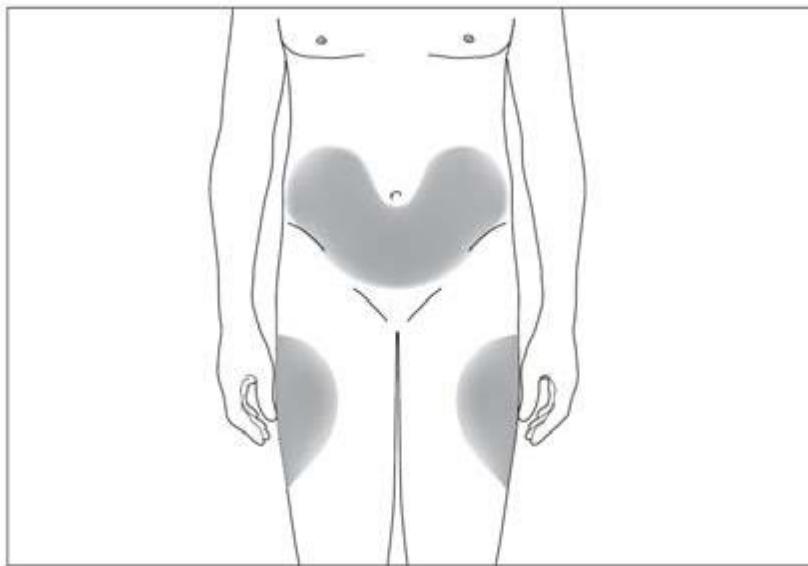


Onde devo administrar a minha injeção?

Os locais mais adequados para se injetar são:

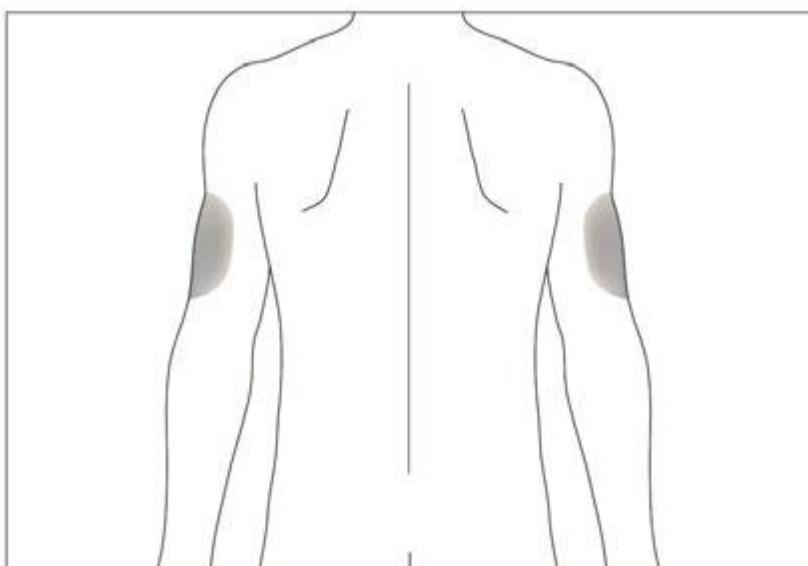
- a parte superior das coxas; e
- o abdómen, exceto a área em volta do umbigo (ver figura 3).

Figura 3



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

Figura 4



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

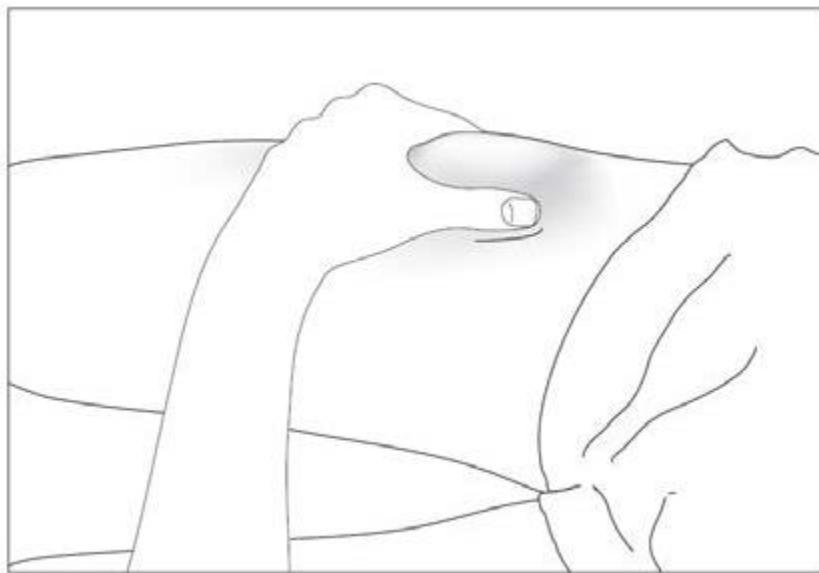
Passo 3: Insira a agulha

- Belisque a pele levemente no local de injeção com uma mão;
- Com a outra mão, insira a agulha no local de injeção sem tocar na cabeça da haste do êmbolo (com um ângulo de 45-90 graus) (ver figura 6 e 7).

Como administro a minha injeção?

Desinfete o local de injeção utilizando a compressa com álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 5).

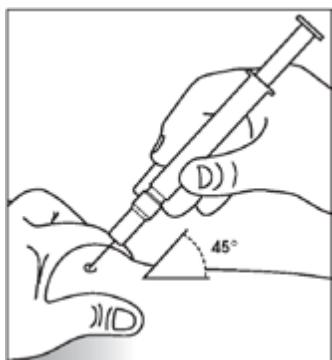
Figura 5



Seringa pré-cheia sem proteção da agulha

- a. Introduza a agulha por completo na pele, conforme indicado pelo seu enfermeiro ou médico (ver figura 6).
- b. Puxe o êmbolo ligeiramente para verificar se houve perfuração de algum vaso sanguíneo. Se observar sangue na seringa, retire a agulha e volte a inseri-la noutro local.
- c. Mantendo a sua pele sempre presa, prima o êmbolo de forma lenta e uniforme até toda a dose ter sido completamente administrada e não for possível premir mais o êmbolo. Não liberte a pressão do êmbolo.
- d. Injete apenas a dose indicada pelo seu médico.
- e. Depois de injetar o líquido, retire a agulha mantendo pressão no êmbolo e depois solte a pele.
- f. Coloque a seringa usada no recipiente para descartáveis. Utilize cada seringa apenas para uma injeção.

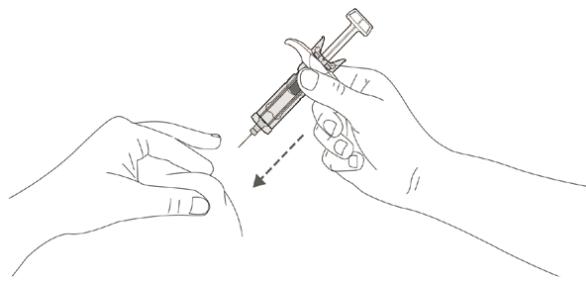
Figura 6



Seringa pré-cheia com proteção da agulha

- Introduza a agulha por completo na pele, conforme indicado pelo seu enfermeiro ou médico.
- Puxe o êmbolo ligeiramente para verificar se houve perfuração de algum vaso sanguíneo. Se observar sangue na seringa, retire a agulha e volte a inseri-la noutro local.
- Injete apenas a dose que o seu médico lhe indicou, seguindo as instruções abaixo.

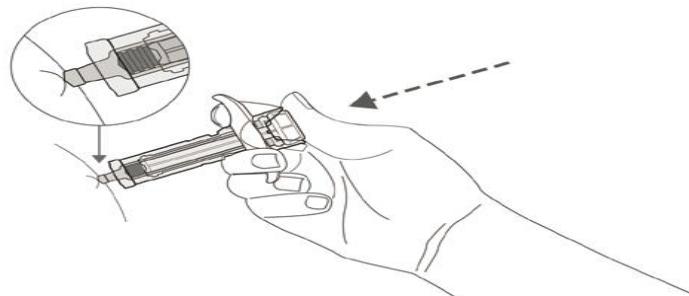
Figura 7



Passo 4: Injeção

Coloque o polegar na cabeça da haste do êmbolo. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo (ver figura 8). Segure bem na pele até a injeção estar concluída.

Figura 8

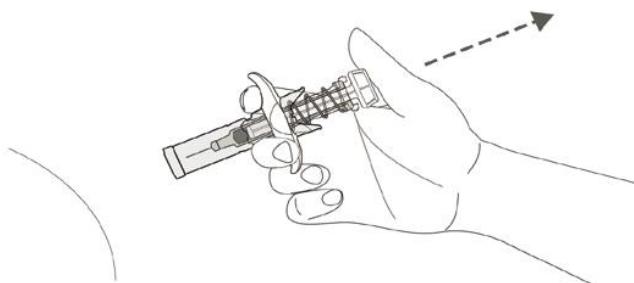


Passo 5: Proteção de picada por agulha

O sistema de segurança será ativado assim que a haste do êmbolo estiver totalmente premida:

- Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo.
- A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha (ver figura 9).

Figura 9



Lembre-se

Se tiver alguns problemas, peça ajuda e aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro.

Eliminação de seringas usadas

- A proteção de segurança da agulha evita acidentes com a agulha após a sua utilização, assim, não são necessárias precauções especiais para a sua eliminação. Elimine as seringas conforme indicado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico

Se utilizar mais Accofil do que deveria

Não aumente a dose que o seu médico lhe receitou. Se acha que injetou mais do que deveria, contacte o seu médico assim que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Accofil

Se falhou uma injeção ou injetou muito pouco medicamento, contacte o seu médico assim que possível. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar.

Se parar de utilizar Accofil

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Informe imediatamente o seu médico durante o tratamento:

- se tiver uma reação alérgica incluindo fraqueza, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), erupção da pele, erupção da pele com comichão (urticária), inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta (angioedema) e falta de ar (dispneia).
- se tiver tosse, febre e dificuldade em respirar (dispneia), já que podem ser um sinal de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA).
- se tiver uma lesão nos rins (glomerulonefrite). A lesão dos rins foi observada em doentes que estavam a ser tratados com Accofil. Contacte imediatamente o seu médico se tiver a face ou os tornozelos inchados, sangue na urina ou uma urina de cor castanha ou se notar que está a urinar menos do que é normal.
- se tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (dor abdominal), dor no lado esquerdo abaixo da caixa torácica ou uma dor na ponta do seu ombro dado que poderá estar relacionada com um problema no seu baço (aumento do baço (esplenomegalia) ou rutura do baço).
- se estiver a ser tratado para neutropenia crónica grave e tiver sangue na urina (hematuria). O seu médico pode fazer análises regulares à sua urina se tiver este efeito indesejável ou se forem detetadas proteínas na sua urina (proteinúria).
- Se tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos indesejáveis: edema ou inchaço, que pode estar associado a uma diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal, sensação de enfartamento e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se rapidamente.

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

- Se tem uma combinação de quaisquer dos seguintes sintomas:
 - febre, ou arrepios, ou sensação de estar com muito frio, frequência cardíaca elevada, confusão ou desorientação, falta de ar, dor ou desconforto extremo e pele húmida ou suada.

Estes podem ser sintomas de uma doença chamada “sépsis” (também chamada “envenenamento do sangue”), uma infecção grave com uma resposta inflamatória de todo o corpo que pode pôr a vida em risco e necessita de atenção médica urgente.

Um efeito indesejável frequente da utilização de Accofil é dor nos músculos ou ossos (dor musculoesquelética), que pode ser aliviada tomando medicamentos normais para as dores (analgésicos). Em doentes submetidos a transplante de células estaminais ou de medula óssea, pode ocorrer doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) – esta é uma reação das células do dador contra o doente que

recebe o transplante; os sinais e sintomas incluem erupção nas palmas das mãos ou plantas dos pés e úlceras e feridas na boca, tubo digestivo, fígado, pele, ou nos olhos, pulmões, vagina e articulações.

Pode ser observado, em dadores normais de células estaminais, um aumento dos glóbulos brancos (leucocitose) e uma diminuição das plaquetas que reduz a capacidade do sangue de coagular (trombocitopenia); estes serão controlados pelo seu médico.

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

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

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

- inflamação dos pulmões (bronquite)
- infecção das vias respiratórias superiores
- infecção das vias urinárias
- diminuição do apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- tonturas
- diminuição da sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- formigueiros e dormência nas mãos e nos pés (parestesia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial elevada (hipertensão)
- tosse
- tossir sangue (hemoptise)
- dor na boca e garganta (dor orofaríngea)
- sangramentos do nariz (epistaxe)
- prisão de ventre
- dor oral
- aumento do tamanho do fígado (hepatomegalia)
- erupção na pele
- vermelhidão da pele (eritema)
- espasmos musculares
- dor ao urinar (disúria)
- dor no peito
- dor
- fraqueza generalizada (astenia)
- sensação de não se sentir bem (mal-estar)
- inchaço das mãos e pés (edema periférico)
- aumento de certas enzimas no sangue
- alterações da bioquímica do sangue
- reação à transfusão

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

- aumento de glóbulos brancos (leucocitose)
- reação alérgica (hipersensibilidade)

- rejeição de medula óssea transplantada (doença do enxerto *versus* hospedeiro)
- níveis elevados de ácido úrico no sangue, que podem causar gota (hiperuricemias) (aumento do ácido úrico no sangue)
- lesão do fígado causada pelo bloqueio de pequenas veias no fígado (doença veno-oclusiva)
- pulmões que não funcionam como deviam causando falta de ar (insuficiência respiratória)
- inchaço e/ou líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial)
- radiografias anormais dos pulmões (infiltração pulmonar)
- sangramento dos pulmões (hemorragia pulmonar)
- falta de absorção de oxigénio nos pulmões (hipoxia)
- erupção na pele com pápulas (erupção maculopapular)
- doença que faz com que os ossos fiquem menos densos, tornando-os mais fracos, mais frágeis e com probabilidade de partirem (osteoporose)
- reação no local de injeção

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar mais do que 1 em cada 1000 pessoas):

- Inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.
- dor intensa nos ossos, peito, tubo digestivo ou articulações (crise de anemia de células falciformes)
- reação alérgica súbita com risco de vida (reação anafilática)
- dor e inchaço das articulações, semelhante a gota (pseudogota)
- uma alteração na maneira como o seu corpo regula os líquidos no seu corpo e que pode causar inchaço (perturbações do volume dos líquidos)
- inflamação dos vasos sanguíneos da pele (vasculite cutânea)
- feridas dolorosas, elevadas, cor de ameixa nos membros e algumas vezes na face e pescoço, com febre (síndrome de Sweet)
- agravamento da artrite reumatoide
- alteração anormal na urina
- diminuição da densidade óssea

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Accofil

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

A seringa pode ser retirada do frigorífico e deixada à temperatura ambiente (não acima de 25°C) por um único período, que termina dentro do prazo de validade indicado no rótulo, de até um máximo de 15 dias. No fim deste período o produto não deve ser refrigerado novamente e deve ser eliminado.

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

Não utilize Accofil se verificar que está turvo, ou que há descoloração ou que contém partículas.

Não coloque de volta a proteção na agulha utilizada, pois pode picar-se accidentalmente. Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Accofil

- A substância ativa é o filgrastim. Cada seringa pré-cheia contém 12 MU (120 microgramas) de filgrastim em 0,2 ml, correspondendo a 0,6 mg/ml.
- Os outros componentes são o ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de Accofil e conteúdo da embalagem

Accofil é uma solução injetável ou para perfusão límpida e incolor numa seringa pré-cheia, marcado com 1/40 marcas impressas de 0,1 ml a 1 ml na seringa, com uma agulha de injeção. Cada seringa pré-cheia contém 0,2 ml de solução.

Accofil está disponível em embalagens contendo 1, 3, 5, 7 e 10 seringas pré-cheias, com ou sem uma proteção de segurança da agulha fixa e compressas com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polónia

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Este folheto foi revisto pela última vez em:

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

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

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

A exposição accidental a temperaturas de congelação durante um período de até 48 horas não afeta a estabilidade de Accofil. Se a exposição tiver sido superior a 48 horas ou se tiver sido congelado mais do que uma vez, então NÃO se deve utilizar Accofil.

De modo a melhorar a rastreabilidade dos fatores de estimulação de colónias de granulócitos, o nome do medicamento (Accofil) e o número do lote do medicamento administrado devem ser cuidadosamente registados na ficha do doente.

Accofil não deve ser diluído com solução de cloreto de sódio. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os abaixo mencionados. O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de vidro e plástico exceto quando diluído, como abaixo mencionado.

Se necessário, Accofil pode ser diluído em glucose a 5%. Nunca diluir para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas após adição de 0,2 ml de solução de albumina humana de 200 mg/ml (20%).

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

Após diluição:

A estabilidade físico-química para utilização da solução diluída para perfusão ficou demonstrada para 30 horas, quando conservada a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os prazos de conservação da solução antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder as 30 horas a $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.

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

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para evitar acidentes com a agulha. Isto não afeta o funcionamento normal da seringa. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo. Segure bem na pele até a injeção estar concluída. Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo. A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha.

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

Administrar a dose de acordo com o protocolo normalizado.

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Eliminação

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

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Accofil 70 MU/0,73 ml (0,96 mg/ml) solução injetável ou para perfusão em seringa pré-cheia filgrastim

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Accofil e para que é utilizado

O que é Accofil

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

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

Accofil pode ser utilizado:

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Accofil

Não utilize Accofil

- se tem alergia ao filgrastim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na

secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Accofil:

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

- anemia de células falciformes, dado que Accofil pode causar uma crise falciforme;
- osteoporose (doença dos ossos).

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

- tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (abdómen), dor à esquerda abaixo da caixa torácica ou na ponta do seu ombro esquerdo [estes podem ser sintomas de um baço aumentado (esplenomegalia), ou possivelmente de rutura do baço],
- notar uma hemorragia ou nódoa negra invulgar [estas podem ser sintomas de um número baixo de plaquetas no sangue (trombocitopenia), com uma diminuição da capacidade do seu sangue para coagular].
- tiver sinais súbitos de alergia como uma erupção na pele, comichão ou urticária, inchaço da face, lábios, língua ou de outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar porque estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave (hipersensibilidade).
- tiver a face ou os tornozelos inchados, sangue na urina ou uma urina de cor castanha ou se notar que está a urinar menos do que é normal (glomerulonefrite).
- Tiver sintomas de inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo) dado que isto foi notificado raramente em doentes com cancro e dadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

Perda de resposta ao filgrastim

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

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

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

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

Tome especial cuidado com outros medicamentos que estimulam os glóbulos brancos.

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

Outros medicamentos e Accofil

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

Gravidez e amamentação

Accofil não foi testado em mulheres grávidas ou a amamentar.

Accofil não está recomendado durante a gravidez.

É importante informar o seu médico se:

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

Se engravidar durante o tratamento com Accofil, informe o seu médico.

A não ser que o seu médico lhe diga o contrário, tem de parar de amamentar se estiver a utilizar Accofil.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Accofil sobre a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos. Este medicamento pode causar tonturas. É aconselhável esperar e ver como se sente depois de tomar Accofil e antes de começar a conduzir e utilizar máquinas.

Accofil contém sódio

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

Accofil contém sorbitol

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada ml. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver (ou o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não pode (ou o seu filho não pode) receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem processar a frutose, o que pode causar efeitos indesejáveis graves.

Tem de informar o seu médico antes de receber este medicamento, se tiver (ou o seu filho tiver) IHF ou se o seu filho já não conseguir ingerir alimentos ou bebidas doces porque fica mal disposto, vomita ou tem efeitos desagradáveis como sensação de enfartamento, cãibras no estômago ou diarreia. Uma alergia à borracha natural (látex). A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas;

3. Como utilizar Accofil

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

A quantidade de Accofil de que necessita depende da situação para a qual está a tomar Accofil e do seu peso corporal.

Como é administrado o Accofil e quanto devo utilizar?

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

Doentes que façam transplante de medula óssea após quimioterapia:

Irá receber a sua primeira dose de Accofil normalmente pelo menos 24 horas após a sua quimioterapia e pelo menos 24 horas após receber o transplante de medula óssea.

É possível ensinar-lhe a si ou ao seu prestador de cuidados como administrar injeções subcutâneas, de modo a poder continuar o seu tratamento em casa. Contudo, não deve tentá-lo a menos que tenha sido adequadamente ensinado primeiro pelo seu profissional de saúde.

Durante quanto tempo vou utilizar Accofil?

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

Utilização em crianças

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

Instruções para auto-injeção

Esta secção contém informação sobre como administrar a si próprio uma injeção de Accofil. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro. Se tiver dúvidas sobre como se auto-injetar ou quaisquer outras questões informe-se com o seu médico ou enfermeiro.

Como injeto Accofil a mim próprio?

Será necessário administrar a injeção a si próprio no tecido logo abaixo da pele. Esta via de administração designa-se por injeção subcutânea. Necessita de administrar as suas injeções à mesma hora todos os dias.

Equipamento de que necessita

Para que possa administrar a si próprio uma injeção subcutânea, necessita de:

- uma seringa pré-cheia de Accofil;
- compressa com álcool ou algo semelhante;

O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Accofil?

Assegure-se que a proteção da agulha se mantém na seringa até estar pronto para se injetar.

- a. Retire a seringa pré-cheia de Accofil do frigorífico.
- b. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (EXP). Não utilizar se tiver sido ultrapassado o último dia do mês apresentado ou se tiver sido mantida fora do frigorífico por mais de 15 dias ou de outra forma expirado.
- c. Verifique o aspetto de Accofil. Deve ser um líquido límpido e incolor. Se detetar partículas não o pode utilizar.
- d. Para uma injeção mais confortável, deixe a seringa pré-cheia repousar cerca de 30 minutos para atingir a temperatura ambiente ou segure suavemente a seringa pré-cheia na mão durante alguns minutos. Não aqueça Accofil de qualquer outra forma (por exemplo, *não* o aqueça no microondas ou em água quente).
- e. **Lave bem as mãos.**
- f. Encontre um local confortável e bem iluminado e coloque tudo o que necessita num local de fácil alcance (a seringa pré-cheia de Accofil e a compressa com álcool).

Como preparam a minha injeção de Accofil?

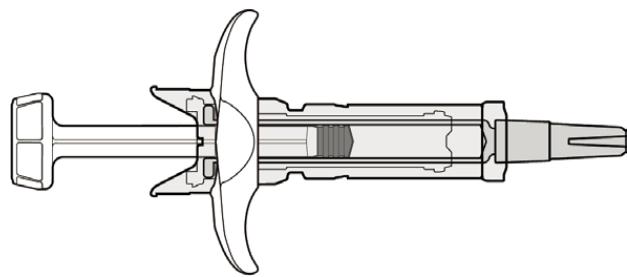
Antes de se injetar Accofil tem de fazer o seguinte:

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Passo 1: Verifique a integridade do sistema

Assegure-se que o sistema está intacto/não está danificado. Não utilize o produto se detetar algum dano (a seringa ou a proteção de segurança da agulha está danificada) ou se houver componentes soltos, e se a proteção de segurança da agulha estiver em posição de segurança antes de utilizar, tal como ilustrado na figura 9, pois isto indica que o sistema já foi operado. Em geral, o produto não deve ser utilizado se não estiver conforme a figura 1. Se for este o caso, elimine o produto num recipiente para objetos de biorisco (cortantes).

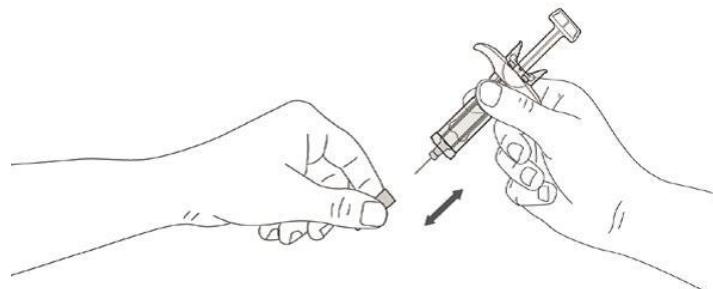
Figura 1



Passo 2: Retire a tampa da agulha

1. Retire a tampa de proteção conforme ilustrado na figura 2. Segure no corpo da proteção de segurança da agulha com uma mão, com a ponta da agulha afastada de si e sem tocar na haste do êmbolo. Puxe a tampa da agulha diretamente para fora com a outra mão. Depois de retirar a tampa da agulha, elimine-a num recipiente para objetos de biorisco (cortantes).
2. Pode detetar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Não necessita de remover a bolha de ar antes de injetar. A injeção da solução com a bolha de ar não é perigosa.
3. A seringa pode conter mais líquido do que necessita. Utilize a escala no reservatório da seringa como se segue para preparar a dose correta de Accofil que o seu médico prescreveu. Expulse a quantidade não necessária de líquido, empurrando o êmbolo para cima até ao número (ml) na seringa que corresponde à dose prescrita.
4. Verifique novamente para se assegurar que a dose correta de Accofil se encontra na seringa.
5. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

Figura 2

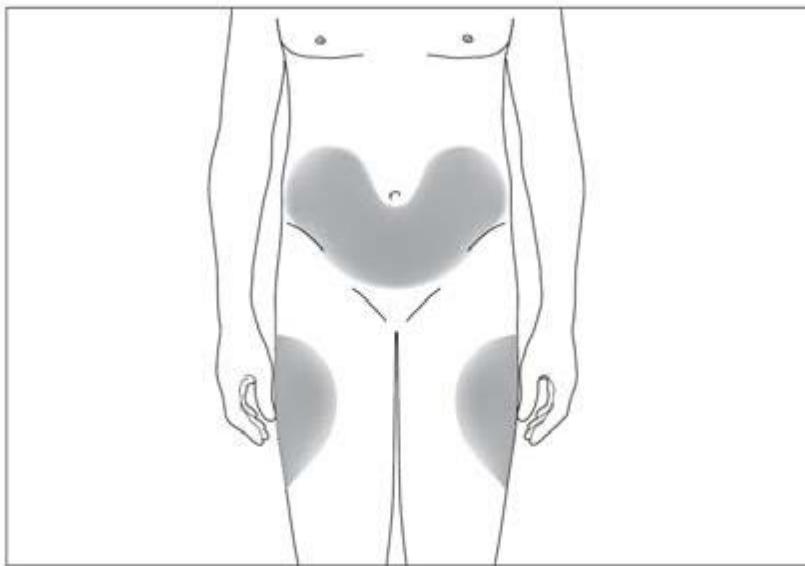


Onde devo administrar a minha injeção?

Os locais mais adequados para se injetar são:

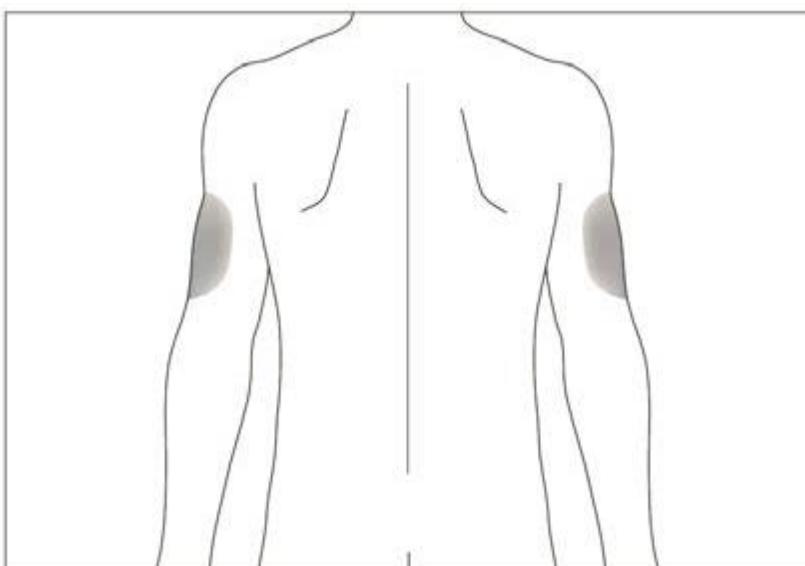
- a parte superior das coxas; e
- o abdómen, exceto a área em volta do umbigo (ver figura 3).

Figura 3



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

Figura 4



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

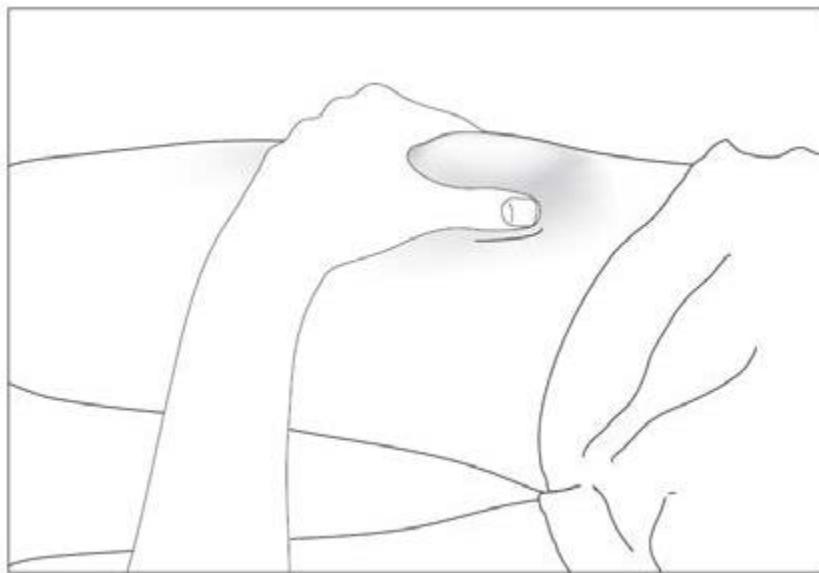
Passo 3: Insira a agulha

- Belisque a pele levemente no local de injeção com uma mão;
- Com a outra mão, insira a agulha no local de injeção sem tocar na cabeça da haste do êmbolo (com um ângulo de 45-90 graus) (ver figura 6 e 7).

Como administro a minha injeção?

Desinfete o local de injeção utilizando a compressa com álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 5).

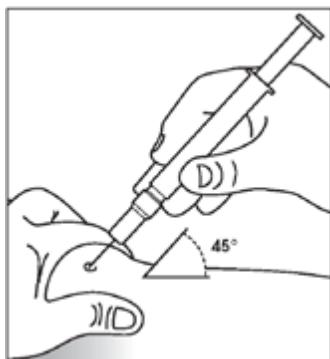
Figura 5



Seringa pré-cheia sem proteção da agulha

- Introduza a agulha por completo na pele, conforme indicado pelo seu enfermeiro ou médico (ver figura 6).
- Puxe o êmbolo ligeiramente para verificar se houve perfuração de algum vaso sanguíneo. Se observar sangue na seringa, retire a agulha e volte a inseri-la noutro local.
- Mantendo a sua pele sempre presa, prima o êmbolo de forma lenta e uniforme até toda a dose ter sido completamente administrada e não for possível premir mais o êmbolo. Não liberte a pressão do êmbolo.
- Injete apenas a dose indicada pelo seu médico.
- Depois de injetar o líquido, retire a agulha mantendo pressão no êmbolo e depois solte a pele.
- Coloque a seringa usada no recipiente para descartáveis. Utilize cada seringa apenas para uma injeção.

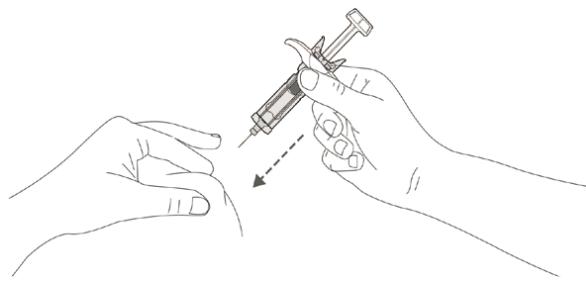
Figura 6



Seringa pré-cheia com proteção da agulha

- Introduza a agulha por completo na pele, conforme indicado pelo seu enfermeiro ou médico.
- Puxe o êmbolo ligeiramente para verificar se houve perfuração de algum vaso sanguíneo. Se observar sangue na seringa, retire a agulha e volte a inseri-la noutro local. Injete apenas a dose que o seu médico lhe indicou, seguindo as instruções abaixo.
- Injete apenas a dose que o seu médico lhe indicou, seguindo as instruções abaixo.

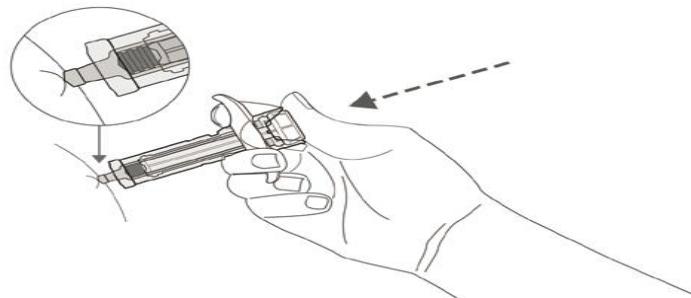
Figura 7



Passo 4: Injeção

Coloque o polegar na cabeça da haste do êmbolo. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo (ver figura 8). Segure bem na pele até a injeção estar concluída.

Figura 8

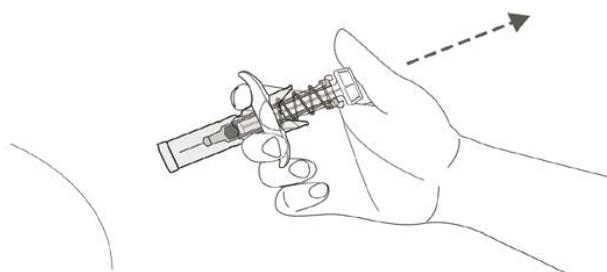


Passo 5: Proteção de picada por agulha

O sistema de segurança será ativado assim que a haste do êmbolo estiver totalmente premida:

- Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo.
- A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha (ver figura 9).

Figura 9



Lembre-se

Se tiver alguns problemas, peça ajuda e aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro.

Eliminação de seringas usadas

A proteção de segurança da agulha evita acidentes com a agulha após a sua utilização, assim, não são necessárias precauções especiais para a sua eliminação. Elimine as seringas conforme indicado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico

Se utilizar mais Accofil do que deveria

Não aumente a dose que o seu médico lhe receitou. Se acha que injetou mais do que deveria, contacte o seu médico ou farmacêutico assim que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Accofil

Se falhou uma injeção ou injetou muito pouco, contacte o seu médico assim que possível. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Informe imediatamente o seu médico durante o tratamento:

- se tiver uma reação alérgica incluindo fraqueza, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), erupção da pele, erupção da pele com comichão (urticária), inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta (angioedema) e falta de ar (dispneia).
- se tiver tosse, febre e dificuldade em respirar (dispneia), já que podem ser um sinal de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA).
- se tiver uma lesão nos rins (glomerulonefrite). A lesão dos rins foi observada em doentes que estavam a ser tratados com Accofil. Contacte imediatamente o seu médico se tiver a face ou os tornozelos inchados, sangue na urina ou uma urina de cor castanha ou se notar que está a urinar menos do que é normal.
- se tiver uma dor no lado superior esquerdo da barriga (abdominal), dor no lado esquerdo abaixo da caixa torácica ou uma dor na ponta do seu ombro dado que poderá estar relacionada com um problema no seu baço (aumento do baço (esplenomegalia) ou rutura do baço).
- se estiver a ser tratado para neutropenia crónica grave e tiver sangue na urina (hematuria). O seu médico pode fazer análises regulares à sua urina se tiver este efeito indesejável ou se forem detetadas proteínas na sua urina (proteinúria).
- Se tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos indesejáveis: edema ou inchaço, que pode estar associado a uma diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal, sensação de enfartamento e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se rapidamente.

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

- Se tem uma combinação de quaisquer dos seguintes sintomas:
 - febre, ou arrepios, ou sensação de estar com muito frio, frequência cardíaca elevada, confusão ou desorientação, falta de ar, dor ou desconforto extremo e pele húmida ou suada.

Estes podem ser sintomas de uma doença chamada “sépsis” (também chamada “envenenamento do sangue”), uma infecção grave com uma resposta inflamatória de todo o corpo que pode pôr a vida em risco e necessita de atenção médica urgente.

Um efeito indesejável frequente da utilização de Accofil é dor nos músculos ou ossos (dor musculosquelética), que pode ser aliviada tomando medicamentos normais para as dores (analgésicos). Em doentes submetidos a transplante de células estaminais ou de medula óssea, pode ocorrer doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEvH) – esta é uma reação das células do dador contra o doente que recebe o transplante; os sinais e sintomas incluem erupção nas palmas das mãos ou plantas dos pés e úlceras e feridas na boca, tubo digestivo, fígado, pele, ou nos olhos, pulmões, vagina e articulações.

Pode ser observado, em dadores normais de células estaminais, um aumento dos glóbulos brancos (leucocitose) e uma diminuição das plaquetas que reduz a capacidade do seu sangue de coagular (trombocitopenia); estes serão controlados pelo seu médico.

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

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

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

- inflamação dos pulmões (bronquite)
- infecção das vias respiratórias superiores
- infecção das vias urinárias
- diminuição do apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- tonturas
- diminuição da sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia)
- formigueiros e dormência nas mãos e nos pés (parestesia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial elevada (hipertensão)
- tosse
- tossir sangue (hemoptise)
- dor na boca e garganta (dor orofaríngea)
- sangramentos do nariz (epistaxe)
- prisão de ventre
- dor oral
- aumento do tamanho do fígado (hepatomegalia)
- erupção na pele
- vermelhidão da pele (eritema)
- espasmos musculares
- dor ao urinar (disúria)
- dor no peito
- dor
- fraqueza generalizada (astenia)
- sensação de não se sentir bem (mal-estar)
- inchaço das mãos e pés (edema periférico)
- aumento de certas enzimas no sangue
- alterações da bioquímica do sangue
- reação à transfusão

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

- aumento de glóbulos brancos (leucocitose)
- reação alérgica (hipersensibilidade)
- rejeição de medula óssea transplantada (doença do enxerto *versus* hospedeiro)

- níveis elevados de ácido úrico no sangue, que podem causar gota (hiperuricemias) (aumento do ácido úrico no sangue)
- lesão do fígado causada pelo bloqueio de pequenas veias no fígado (doença veno-oclusiva)
- pulmões que não funcionam como deviam causando falta de ar (insuficiência respiratória)
- inchaço e/ou líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial)
- radiografias anormais dos pulmões (infiltração pulmonar)
- sangramento dos pulmões (hemorragia pulmonar)
- falta de absorção de oxigénio nos pulmões (hipoxia)
- erupção na pele com pápulas (erupção maculopapular)
- doença que faz com que os ossos fiquem menos densos, tornando-os mais fracos, mais frágeis e com probabilidade de partirem (osteoporose)
- reação no local de injeção

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

- Inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.
- dor intensa nos ossos, peito, tubo digestivo ou articulações (crise de anemia de células falciformes)
- reação alérgica súbita com risco de vida (reação anafilática)
- dor e inchaço das articulações, semelhante a gota (pseudogota)
- uma alteração na maneira como o seu corpo regula os líquidos no seu corpo e que pode causar inchaço (perturbações do volume dos líquidos)
- inflamação dos vasos sanguíneos da pele (vasculite cutânea)
- feridas dolorosas, elevadas, cor de ameixa nos membros e algumas vezes na face e pescoço, com febre (síndrome de Sweet)
- agravamento da artrite reumatoide
- alteração anormal na urina
- diminuição da densidade óssea

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Accofil

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

A seringa pode ser retirada do frigorífico e deixada à temperatura ambiente (não acima de 25°C) por um único período, que termina dentro do prazo de validade indicado no rótulo, de até um máximo, de 15 dias. No fim deste período o produto não deve ser refrigerado novamente e deve ser eliminado.

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

Não utilize Accofil se verificar que está turvo, ou que há descoloração ou que contém partículas.

Não coloque de volta a proteção na agulha utilizada, pois pode picar-se accidentalmente. Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Accofil

- A substância ativa é o filgrastim. Cada seringa pré-cheia contém 70 MU (700 microgramas) de filgrastim em 0,73 ml, correspondendo a 0,96 mg/ml.
- Os outros componentes são o ácido acético, hidróxido de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de Accofil e conteúdo da embalagem

Accofil é uma solução injetável ou para perfusão límpida e incolor numa seringa pré-cheia, marcado com 1/40 marcas impressas de 0,1 ml a 1 ml na seringa, com uma agulha de injeção. Cada seringa pré-cheia contém 0,73 ml de solução.

Accofil está disponível em embalagens contendo 1, 3, 5, 7 e 10 seringas pré-cheias, com ou sem uma proteção de segurança da agulha fixa e compressas com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifício Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50, 95-200 Pabianice, Polónia

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Este folheto foi revisto pela última vez em:

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

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

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

A exposição accidental a temperaturas de congelação durante um período de até 48 horas não afeta a estabilidade de Accofil. Se a exposição tiver sido superior a 48 horas ou se tiver sido congelado mais do que uma vez, então NÃO se deve utilizar Accofil.

De modo a melhorar a rastreabilidade dos fatores de estimulação de colónias de granulócitos, o nome do medicamento (Accofil) e o número do lote do medicamento administrado devem ser cuidadosamente registados na ficha do doente.

Accofil não deve ser diluído com solução de cloreto de sódio. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os abaixo mencionados. O filgrastim diluído pode ser adsorvido por materiais de vidro e plástico exceto quando diluído, como abaixo mencionado.

Se necessário, Accofil pode ser diluído em glucose a 5%. Nunca diluir para perfazer uma concentração final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

Em doentes tratados com filgrastim diluído em concentrações inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, deve ser adicionada albumina sérica humana (ASH) até perfazer uma concentração final de 2 mg/ml. Exemplo: Num volume final de injeção de 20 ml, as doses totais de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) devem ser administradas após adição de 0,2 ml de solução de albumina humana de 200 mg/ml (20%).

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

Após diluição:

A estabilidade físico-química para utilização da solução diluída para perfusão ficou demonstrada para 30 horas, quando conservada a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os prazos de conservação da solução antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e não devem exceder as 30 horas a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições asséticas controladas e validadas.

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

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para evitar acidentes com a agulha. Isto não afeta o funcionamento normal da seringa. Prima a haste do êmbolo e **pressione com firmeza** no final da injeção para assegurar que a seringa se esvaziou por completo. Segure bem na pele até a injeção estar concluída. Mantenha a seringa quieta e levante lentamente o seu polegar da cabeça da haste do êmbolo. A haste do êmbolo irá deslocar-se para cima com o seu polegar e a mola irá retrair a agulha do local para dentro da proteção de segurança da agulha.

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

Administrar a dose de acordo com o protocolo normalizado.

Não utilizar uma seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura.

Eliminação

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