

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pelgraz 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 6 mg de pegfilgrastim* em 0,6 ml de solução injetável. Considerando apenas a parte proteica, a concentração é de 10 mg/ml**.

*Produzido por tecnologia de ADN recombinante em células de *Escherichia coli*, seguido de conjugação com polietilenoglicol (PEG).

**A concentração é de 20 mg/ml, se a parte do PEG for incluída.

A potência deste medicamento não deve ser comparada à potência de outra proteína peguilada ou não peguilada da mesma classe terapêutica. Para mais informação, ver secção 5.1.

Excipientes com efeito conhecido

Cada seringa pré-cheia contém 30 mg sorbitol (E420) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia

Solução injetável límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Redução da duração da neutropenia e da incidência da neutropenia febril em doentes adultos tratados com quimioterapia citotóxica para doença maligna (com exceção da leucemia mieloide crónica e de síndrome mielodisplásica).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Pelgraz deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência em oncologia e/ou hematologia.

Posologia

Recomenda-se uma dose de 6 mg (uma única seringa pré-cheia) de Pelgraz por cada ciclo de quimioterapia dada pelo menos 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Pelgraz em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Doentes com compromisso renal

Não é recomendada qualquer alteração à dose em doentes com compromisso renal, incluindo os doentes com doença renal em estadio terminal.

Modo de administração

Pelgraz é injetado por via subcutânea.

As injeções devem ser dadas por via subcutânea na coxa, abdómen ou na parte superior do braço.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

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 forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registado.

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Dados clínicos limitados sugerem um efeito comparável entre pegfilgrastim e filgrastim, no tempo de recuperação da neutropenia grave em doentes com LMA *de novo* (ver secção 5.1). No entanto, os efeitos a longo prazo de pegfilgrastim não foram ainda estabelecidos na LMA; pelo que, deve ser utilizado com precaução nesta população de doentes.

O fator de estimulação de colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro* e podem também ser observados *in vitro* efeitos similares em algumas células não mieloides.

A segurança e eficácia de pegfilgrastim não foram ainda investigadas em doentes com síndrome mielodisplásica, leucemia mielogénica crónica e em doentes com LMA secundária; desta forma, não deve ser administrado nestes doentes. Deve ter-se especial cuidado na distinção de um diagnóstico de transformação blástica de leucemia mieloide aguda em LMA.

A segurança e eficácia da administração de pegfilgrastim não foram estabelecidas em doentes com LMA *de novo* e idade < 55 anos, com citogenética t(15;17).

A segurança e eficácia de pegfilgrastim não foram investigadas em doentes a receber quimioterapia em doses elevadas. Este medicamento não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica para além dos regimes posológicos estabelecidos.

Reações adversas pulmonares

Foram notificadas reações adversas pulmonares, em particular pneumonia intersticial, após administração de G-CSF. Doentes com história recente de infiltrados pulmonares ou pneumonia podem ter um risco superior (ver secção 4.8).

O aparecimento de sinais pulmonares tais como tosse, febre e dispneia em associação com sinais radiológicos de infiltração pulmonar e de deterioração da função pulmonar, concomitantemente com o aumento do número de neutrófilos, podem ser sinais preliminares indicativos da Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto (SDRA). Nestas circunstâncias a administração de pegfilgrastim deve ser interrompida, consoante critério médico, e aplicado o tratamento apropriado (ver secção 4.8).

Glomerulonefrite

Foi notificada glomerulonefrite em doentes a receber filgrastim e pegfilgrastim. Os acontecimentos de glomerulonefrite foram geralmente resolvidos após redução da dose ou descontinuação de filgrastim ou pegfilgrastim. É recomendada monitorização através de análises urinárias.

Síndrome de transudação capilar

Tem sido notificada síndrome de transudação capilar após a administração do fator de estimulação de colónias de granulócitos, sendo caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas da síndrome de transudação capilar devem ser cuidadosamente monitorizados e receber tratamento sintomático convencional, que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Esplenomegalia e rutura do baço

Após a administração de pegfilgrastim foram notificados casos de esplenomegalia geralmente assintomáticos e casos de rutura do baço, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Consequentemente, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (p. ex., exame clínico, ultrassonografia). Um diagnóstico de rutura do baço deve ser considerado em doentes que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor em pontada no ombro esquerdo.

Trombocitopenia e anemia

O tratamento isolado com pegfilgrastim não exclui a possibilidade de trombocitopenia e de anemia, uma vez que é mantida a dose completa de quimioterapia mielossupressiva no programa de prescrição. Recomenda-se a monitorização regular da contagem de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se especial cuidado aquando da administração em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos quimioterapêuticos que se sabe causarem trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

A administração de pegfilgrastim foi associada a crises de células falciformes em doentes com traço falciforme ou anemia de células falciformes (ver secção 4.8). Assim, os clínicos devem ter um cuidado especial quando prescrevem pegfilgrastim a doentes com traço falciforme ou com anemia de células falciformes, devendo ser feita uma monitorização apropriada dos parâmetros clínicos e laboratoriais e ter atenção a uma possível associação deste medicamento com o aumento do volume do baço e com uma crise veno-oclusiva.

Leucocitose

Observaram-se contagens de glóbulos brancos (CGB), iguais ou superiores a $100 \times 10^9/l$ em menos de 1% dos doentes que receberam pegfilgrastim. Não foram notificadas quaisquer reações adversas diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. Este aumento de glóbulos brancos é transitório, tipicamente observado 24 a 48 horas após a administração e é consistente com os efeitos farmacodinâmicos deste medicamento. Consistente com os efeitos clínicos e o potencial para leucocitose, a CGB deve ser efetuada em intervalos regulares durante a terapêutica. Se a contagem de leucócitos exceder $50 \times 10^9/l$ depois do nadir esperado, este medicamento deve ser descontinuado imediatamente.

Hipersensibilidade

Em doentes tratados com pegfilgrastim foi notificada hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorreram nos tratamentos iniciais ou subsequentes. Descontinue permanentemente pegfilgrastim em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administre pegfilgrastim em doentes com história de hipersensibilidade a pegfilgrastim ou filgrastim. Se ocorrer uma reação alérgica grave, deve ser administrada terapêutica apropriada e efetuado um acompanhamento próximo ao doente durante vários dias.

Imunogenicidade

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

Aortite

Foi notificada aortite após a administração de filgrastim ou pegfilgrastim em doentes saudáveis e em doentes oncológicos. Os sintomas apresentados incluíram febre, dor abdominal, mal-estar, lombalgia e aumento de marcadores inflamatórios (p. ex., proteína C-reativa e contagem de leucócitos). Na maioria dos casos, a aortite foi diagnosticada por TAC e resolveu-se geralmente após suspensão de filgrastim ou pegfilgrastim. Ver também a secção 4.8.

Mobilização de CPSP

A segurança e eficácia de Pelgraz não foram avaliadas de maneira adequada para a mobilização de células progenitoras do sangue tanto em doentes como em dadores saudáveis.

Outras precauções especiais

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

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada unidade de volume que é equivalente a 30 mg por dose de 6 mg.

Pelgraz contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 6 mg de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Todos os doentes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica, pegfilgrastim deve ser administrado pelo menos 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica. Em ensaios clínicos, foi administrado pegfilgrastim com segurança até 14 dias antes da quimioterapia. A administração concomitante de Pelgraz com medicamentos quimioterapêuticos não foi estudada em doentes. Em modelos animais, a administração concomitante de pegfilgrastim e de 5-fluorouracilo (5-FU) ou outros antimetabolitos demonstrou potenciar a mielosupressão.

Interações possíveis com outros fatores de estimulação hematopoiéticos e com citocinas não foram investigadas especificamente em ensaios clínicos.

O potencial de interação com o lítio, que também favorece a libertação de neutrófilos, não foi investigado especificamente. Não há qualquer evidência de que este tipo de interação seja nocivo.

A segurança e eficácia de Pelgraz não foram avaliadas em doentes que receberam quimioterapia associada com uma mielossupressão mais tardia, p. ex., nitrosoureas.

Não foram efetuados estudos específicos de interações ou de metabolismo, no entanto, os ensaios clínicos não indicaram a existência de interações de pegfilgrastim com qualquer outro medicamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de pegfilgrastim em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Pegfilgrastim não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de pegfilgrastim/metabolitos no leite humano, não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com pegfilgrastim tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Pegfilgrastim não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos machos ou fêmeas em doses semanais cumulativas, cerca de 6 a 9 vezes superior à dose recomendada para humanos (baseada na área de superfície corporal) (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de pegfilgrastim sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor óssea (muito frequente $\geq 1/10$) e dor musculoesquelética (frequente $\geq 1/100$, $< 1/10$). Em termos de gravidade, a dor óssea foi na generalidade ligeira a moderada, passageira e, na maioria dos doentes pôde ser controlada com os analgésicos convencionais.

Reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, angiedema, dispneia, eritema, afrontamentos e hipotensão ocorreram durante o período inicial ou subsequente ao tratamento com pegfilgrastim (pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Podem ocorrer reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia em doentes a receber pegfilgrastim (pouco frequentes) (ver secção 4.4).

A Síndrome de Transudação Capilar, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, foi notificada pouco frequentemente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) em doentes com cancro submetidos a

quimioterapia após a administração de fatores de estimulação de colónias de granulócitos; ver secção 4.4 e secção abaixo “Descrição das reações adversas selecionadas”.

Esplenomegalia, geralmente assintomática, é pouco frequente.

Rutura do baço incluindo alguns casos fatais é notificada pouco frequentemente após administração de pegfilgrastim (ver secção 4.4).

Reações adversas pulmonares pouco frequentes incluindo pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados e fibrose pulmonares têm sido notificadas. Casos pouco frequentes resultaram em insuficiência respiratória ou SDRA, que podem ser fatais (ver secção 4.4).

Foram notificados casos isolados de crises de células falciformes em doentes com traço falciforme ou anemia de células falciformes (pouco frequentes em doentes com anemia de células falciformes) (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

Os dados da tabela abaixo descrevem reações adversas notificadas em ensaios clínicos e notificações espontâneas. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Muito raros (< 1/10.000)
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitose ¹	Crises de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Rutura do baço ²		
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade; Anafilaxia		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Aumentos da concentração do ácido úrico		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia ¹				
Vasculopatias			Síndrome de Transudação Capilar ¹	Aortite	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto ² ; Reações adversas pulmonares (pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares e fibrose pulmonar) Hemoptise	Hemorragia pulmonar	

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Muito raros (< 1/10.000)
Doenças gastrointestinais	Náuseas ¹				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Síndrome de Sweet (dermatose febril aguda) ^{1,2} ; Vasculite cutânea ^{1,2}		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor óssea	Dor musculoesquelética (mialgia, artralgia, dor nas extremidades, dorsalgia, dor musculoesquelética, dor cervical)			
Doenças renais e urinárias			Glomerulonefrite ²		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Dor no local da injeção ¹ Dor torácica não cardíaca	Reações no local da injeção ²		
Exames complementares de diagnóstico			Aumentos da desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina ¹ ; Aumento transitório da TFH nomeadamente ALT ou AST ¹		

¹ Ver secção abaixo “Descrição das reações adversas selecionadas”

² Esta reação adversa foi identificada durante a vigilância na fase de pós-comercialização mas não foi observada em ensaios clínicos em adultos, aleatorizados e controlados. A categoria da frequência foi estimada a partir de cálculos estatísticos baseados em 1.576 doentes a receber pegfilgrastim em nove ensaios clínicos aleatorizados.

Descrição das reações adversas selecionadas

Foram notificados casos pouco frequentes da síndrome de Sweet, embora em alguns casos doenças hematológicas malignas subjacentes possam contribuir para a sua ocorrência.

Foram notificados em doentes tratados com pegfilgrastim casos pouco frequentes de vasculite cutânea. Não é conhecido o mecanismo da vasculite em doentes que recebem pegfilgrastim.

Reações no local da injeção, incluindo eritema no local da injeção (pouco frequente) e também dor no local da injeção (acontecimento frequente) ocorreram no tratamento inicial com pegfilgrastim ou nos tratamentos subsequentes.

Foram notificados casos frequentes de leucocitose (CGB > 100 x 10⁹/l) (ver secção 4.4).

Nos doentes que receberam pegfilgrastim após quimioterapia citotóxica, foram pouco frequentes os aumentos reversíveis, ligeiros a moderados, do ácido úrico e da fosfatase alcalina, sem efeitos clínicos associados; foram pouco frequentes os aumentos reversíveis, ligeiros a moderados, da lactato desidrogenase, sem efeitos clínicos associados.

Náuseas e cefaleias foram muito frequentemente observadas em doentes a receber quimioterapia.

Foram observadas, pouco frequentemente alterações dos testes de função hepática (TFH), nomeadamente elevações da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) em doentes a receber pegfilgrastim após quimioterapia citotóxica. Estas elevações foram transitórias e retornaram aos valores basais.

Foram notificados frequentemente casos de trombocitopenia.

Foram notificados casos de síndrome de transudação capilar na fase pós-comercialização com o uso de fator estimulante de colónias de granulócitos. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplos medicamentos de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

População pediátrica

A experiência em crianças é limitada. Observou-se uma elevada frequência de reações adversas graves em crianças mais novas com idades entre os 0-5 anos (92%) comparativamente com crianças mais velhas com idades entre os 6-11 e 12-21 anos (80% e 67%) respetivamente e adultos. O acontecimento adverso notificado mais frequentemente foi a dor óssea (ver as secções 5.1 e 5.2).

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

Foram administradas por via subcutânea doses únicas de 300 mcg/kg a um número limitado de voluntários saudáveis e doentes com cancro do pulmão de não pequenas células, sem reações adversas graves. As reações adversas foram semelhantes às dos indivíduos que receberam doses mais baixas de pegfilgrastim.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunoestimulantes, fatores de estimulação de colónias; Código ATC: L03AA13

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

O fator de estimulação das colónias de granulócitos humano (G-CSF) é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos da medula óssea. O pegfilgrastim é um conjugado covalente do G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) com uma molécula única de PEG de 20 kd. Pegfilgrastim permite prolongar a ação de filgrastim devido à diminuição da depuração renal. Pegfilgrastim e filgrastim demonstraram ter mecanismos de ação idênticos causando, num espaço de 24 horas, um aumento marcado do número de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos

mínimos dos monócitos e/ou linfócitos. Tal como com filgrastim, os neutrófilos produzidos em resposta ao pegfilgrastim apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocítica e quimiotáxica. Tal como com outros fatores de crescimento hematopoiéticos, o G-CSF demonstrou *in vitro* possuir propriedades estimuladoras das células endoteliais humanas. O G-CSF pode promover o crescimento de células mieloides, incluindo células malignas, *in vitro* e podem observar-se efeitos similares em algumas células não mieloides *in vitro*.

Em dois estudos clínicos principais, aleatorizados, com dupla ocultação em doentes de alto risco com cancro da mama em estadio II-IV, submetidos a quimioterapia mielossupressora composta por doxorubicina e docetaxel, o uso de pegfilgrastim, uma única vez por ciclo, reduziu a duração da neutropenia e da incidência da neutropenia febril de forma semelhante ao observado com as administrações diárias de filgrastim (mediana igual a 11 administrações diárias). Na ausência de tratamento de suporte com fator de crescimento, foi reportado que este regime resultou numa neutropenia de grau 4 com duração média de 5 a 7 dias e uma incidência de neutropenia febril de 30-40%. Num dos estudos (n = 157) em que se utilizou uma dose fixa de 6 mg de pegfilgrastim a duração média da neutropenia de grau 4 foi de 1,8 dias para o grupo de pegfilgrastim e de 1,6 dias no grupo do filgrastim (diferença 0,23 dias, IC 95%: -0,15; 0,63). Durante todo o estudo, a taxa de neutropenia febril foi de 13% nos doentes tratados com pegfilgrastim comparada com 20% nos doentes tratados com filgrastim (diferença 7%, IC 95%: -19%; 5%). Num segundo estudo (n = 310), em que se utilizou uma dose ajustada ao peso (100 mcg/kg), a duração média da neutropenia de grau 4 para o grupo com pegfilgrastim foi de 1,7 dias comparada com 1,8 dias no grupo com filgrastim (diferença 0,03 dias, IC 95%: -0,36; 0,30). A taxa global de neutropenia febril foi de 9% nos doentes tratados com pegfilgrastim e de 18% nos doentes tratados com filgrastim (diferença 9%, IC 95%: -16,8%; -1,1%).

Num estudo clínico, com dupla ocultação controlado com placebo em doentes com cancro da mama foi avaliado o efeito de pegfilgrastim sobre a incidência da neutropenia febril, após a administração de um regime de quimioterapia associado a uma taxa de neutropenia febril de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos). Novecentos e vinte e oito doentes foram aleatorizados para receber uma dose única de pegfilgrastim ou placebo aproximadamente 24 horas (Dia 2) após quimioterapia em cada ciclo. A incidência da neutropenia febril foi inferior nos doentes aleatorizados para receber pegfilgrastim quando comparados com o grupo placebo (1% contra 17%, p < 0,001). A incidência de hospitalizações e do uso de fármacos anti-infecciosos por via intravenosa associados ao diagnóstico clínico de neutropenia febril foi inferior no grupo pegfilgrastim quando comparado com o grupo placebo (1% *versus* 14%, p < 0,001; e 2% *versus* 10%, p < 0,001).

Um estudo pequeno (n = 83), de fase II, aleatorizado, com dupla ocultação realizado em doentes a receber quimioterapia para a LMA *de novo*, comparou pegfilgrastim (dose única de 6 mg) com filgrastim, administrados durante a quimioterapia de indução. O tempo mediano para recuperação da neutropenia febril foi estimado em 22 dias nos dois grupos de tratamento. O resultado a longo prazo não foi estudado (ver secção 4.4).

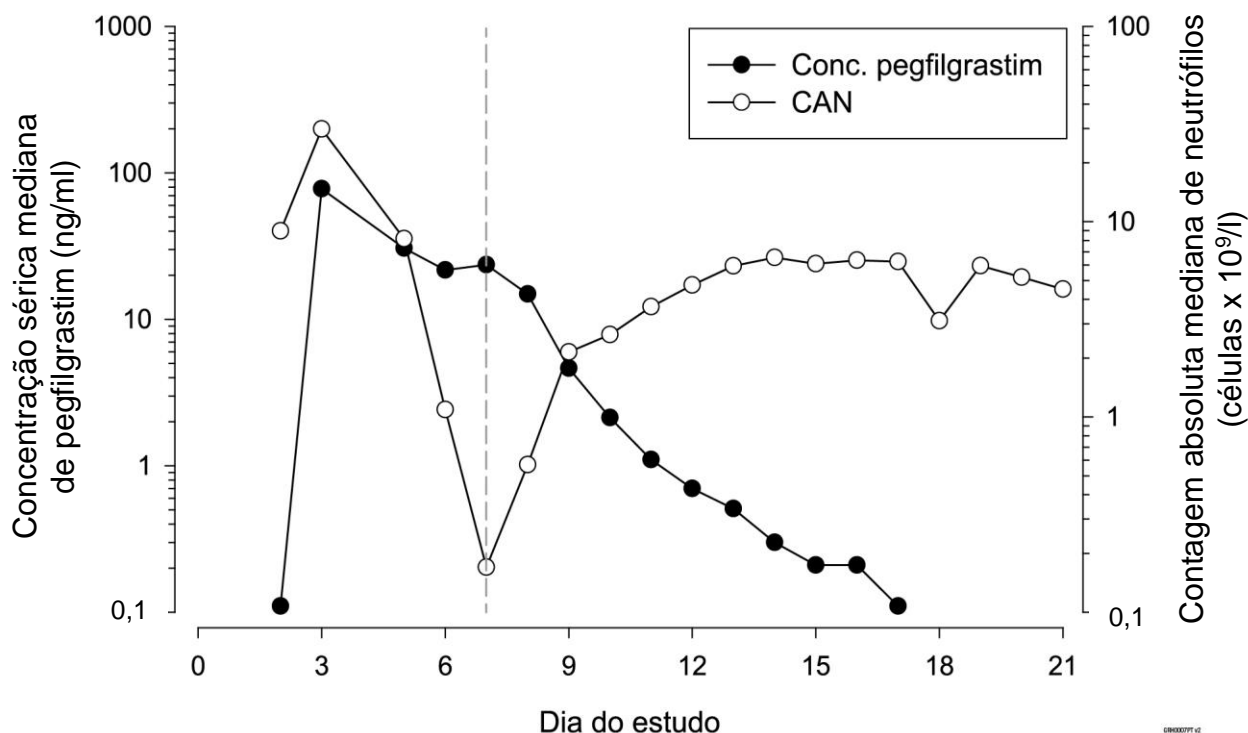
Num estudo de fase II (n = 37) aberto, multicêntrico, aleatorizado em doentes pediátricos com sarcoma, a receber 100 mcg/kg de pegfilgrastim após o ciclo I de quimioterapia com vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida (VAdriaC/IE), foi observada uma maior duração da neutropenia grave (neutrófilos < 0,5 x 10⁹) em crianças mais novas de idades entre 0-5 anos (8,9 dias) comparativamente a crianças mais velhas com idades entre os 6-11 e 12-21 anos (6 dias e 3,7 dias, respetivamente) e adultos. Adicionalmente uma maior incidência de neutropenia febril foi observada em crianças mais jovens de idades entre os 0-5 anos (75%) comparativamente com crianças mais velhas de idades entre os 6-11 anos e os 12-21 anos (70% e 33%, respetivamente) e adultos (ver secções 4.8 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após uma administração subcutânea única de pegfilgrastim a concentração sérica máxima de pegfilgrastim ocorre entre as 16 e 120 horas após a administração e as concentrações séricas de pegfilgrastim mantêm-se durante o período de neutropenia após a quimioterapia mielossupressora. A eliminação de pegfilgrastim tem uma relação não linear com a dose; a depuração sérica do pegfilgrastim diminui com o aumento da dose. A eliminação de pegfilgrastim é atribuída a uma

depuração mediada pelos precursores dos neutrófilos, que fica saturada com doses mais elevadas. Consistente com um mecanismo de depuração autorregulador, a concentração sérica de pegfilgrastim diminui rapidamente após o início da recuperação dos neutrófilos (ver figura 1).

Figura 1. Perfil da mediana da concentração sérica de pegfilgrastim e Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) em doentes tratados com quimioterapia após uma injeção única de 6 mg



Devido ao mecanismo de depuração mediada pelos neutrófilos não se espera que a farmacocinética de pegfilgrastim seja afetada por compromisso renal ou hepático. Num ensaio clínico aberto com dose única (n = 31), os vários estádios de compromisso renal, incluindo a doença renal terminal, não tiveram impacto na farmacocinética do pegfilgrastim.

Idosos

Dados limitados indicam que a farmacocinética de pegfilgrastim em indivíduos idosos (> 65 anos) foi semelhante à dos adultos.

População pediátrica

A farmacocinética de pegfilgrastim foi estudada em 37 doentes pediátricos com sarcoma, que receberam 100 mcg/kg de pegfilgrastim após terminada a quimioterapia com VAdria/IE. O grupo com menor idade (0-5 anos) teve uma exposição mediana mais elevada ao pegfilgrastim (AUC) (\pm Desvio Padrão) ($47,9 \pm 22,5$ mcg·hr/ml) do que as crianças mais velhas de idades entre 6-11 anos e entre 12-21 anos ($22,0 \pm 13,1$ mcg·hr/ml e $29,3 \pm 23,2$ mcg·hr/ml, respetivamente) (ver secção 5.1). Com exceção do grupo com idade mais nova (0-5 anos), a mediana de exposição AUC em doentes pediátricos pareceu semelhante à dos doentes adultos com cancro de mama de risco elevado em estadio II-IV a fazerem 100 mcg/kg de pegfilgrastim após terminada a terapêutica com doxorubicina/docetaxel (ver secções 4.8 e 5.1).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos, obtidos a partir de estudos convencionais de toxicidade com doses repetidas, revelaram os efeitos farmacológicos esperados incluindo aumentos da contagem leucocitária, hiperplasia mieloide da medula óssea, hematopoiese extramedular e hipertrofia esplénica.

Não se observaram efeitos adversos na descendência de ratos gestantes aos quais se administrou pegfilgrastim por via subcutânea, mas demonstrou-se que, em coelhos, pegfilgrastim causou toxicidade embriofetal (perda de embriões) em doses cumulativas de aproximadamente 4 vezes a dose recomendada para humanos, que não foram observados quando coelhas grávidas foram expostas à dose recomendada para humanos. Em estudos com ratos, demonstrou-se que pegfilgrastim pode atravessar a placenta. Estudos em ratos indicaram que o desempenho reprodutivo, a fertilidade, o ciclo do cio, dias entre o emparelhamento e o coito, e a sobrevivência intrauterina não foram afetados pelo pegfilgrastim administrado por via subcutânea. Desconhece-se qual é a importância destas observações para humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio*
Sorbitol (E420)
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

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

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, particularmente com soluções de cloreto de sódio.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Pelgraz pode ser exposto à temperatura ambiente (não acima dos 25°C ± 2°C) por um único período máximo de 72 horas. Pelgraz exposto à temperatura ambiente por mais de 72 horas deve ser eliminado.

Não congelar. Uma exposição acidental a temperaturas de congelação por um único período inferior a 24 horas não afeta negativamente a estabilidade de Pelgraz.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma agulha para injeção de aço inoxidável permanentemente instalada, com uma proteção de segurança da agulha.

A tampa da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (secção 4.4).

Cada seringa pré-cheia contém 0,6 ml de solução injetável. Apresentação de uma seringa pré-cheia com uma compressa embebida em álcool, numa embalagem blister.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da utilização, a solução de Pelgraz deve ser inspecionada visualmente para se assegurar que não contém partículas. Devem apenas administrar-se soluções que sejam límpidas e incolores.

A agitação excessiva pode produzir a agregação do pegfilgrastim, tornando-o biologicamente inativo.

Permita que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

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. O êmbolo deve ser premido lenta e continuamente até ter sido administrada a dose completa e o êmbolo não puder ser mais premido. Ao mesmo tempo que se mantém a pressão no êmbolo, deve remover-se a seringa do local de injeção. A proteção de segurança da agulha cobre a agulha quando libertar o êmbolo.

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 Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Reino Unido

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

EU/1/18/1313/001

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

Data da primeira autorização: 21 de setembro de 2018

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no 423 / P/A
Sarkhej Bavla Highway
Village Moraiya, Taluka Sanand,
Ahmedabad – 382213
Gujarat
ÍNDIA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Reino Unido

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polónia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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**

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

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

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Pelgraz 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegfilgrastim

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

Cada seringa pré-cheia contém 6 mg de pegfilgrastim em 0,6 ml (10 mg/ml) de solução injetável.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 20, água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1seringa pré-cheia+ 1 compressa embebida em álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Evitar uma agitação vigorosa.

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 Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Reino Unido

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

EU/1/18/1313/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pelgraz 6 mg

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**

RÓTULO DA SERINGA

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

Pelgraz 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegfilgrastim
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6 mg

6. OUTROS

Accord

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Pelgraz 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia pegfilgrastim

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Pelgraz e para que é utilizado

Pelgraz contém a substância ativa pegfilgrastim. O pegfilgrastim é uma proteína produzida por biotecnologia numa bactéria chamada *E. coli*. Pertence a um grupo de proteínas denominadas citocinas, e é muito semelhante a uma proteína natural (fator de estimulação das colónias de granulócitos) produzida pelo nosso próprio corpo.

Pelgraz é utilizado para reduzir a duração da neutropenia (baixo número de glóbulos brancos) e a ocorrência da neutropenia febril (baixo número de glóbulos brancos com febre) que podem ser causadas pela administração de quimioterapia citotóxica (medicamentos que destroem as células com crescimento acelerado). Os glóbulos brancos são importantes uma vez que ajudam o seu corpo a combater as infeções. Estas células são muito sensíveis aos efeitos da quimioterapia que pode provocar uma diminuição do número destas células no seu corpo. Se o número de glóbulos brancos diminuir até um nível muito baixo podem não ser suficientes para combater as bactérias e pode correr um risco aumentado de infeção.

O seu médico prescreveu-lhe Pelgraz para estimular a sua medula óssea (parte do osso que produz as células do sangue) a produzir mais glóbulos brancos, que ajudarão o seu corpo a combater as infeções.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Pelgraz

Não utilize Pelgraz

- se tem alergia a pegfilgrastim, 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 Pelgraz se:

- tiver uma reação alérgica incluindo fraqueza, descida da pressão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), vermelhidão e afrontamentos, erupção na pele e áreas da pele com comichão.
- tem uma alergia ao látex. A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém um derivado do látex e pode causar reações alérgicas graves.
- tiver tosse, febre e dificuldade em respirar. Isso pode ser um sinal de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA).
- tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos secundários:
 - edema ou inchaço, que pode estar associado a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, abdómen inchado e sensação de enfartamento, e uma sensação geral de cansaço.Estes podem ser sintomas de uma doença chamada de "Síndrome de Transudação Capilar ", que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo. Ver secção 4.
- tem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor em pontada no ombro. Este pode ser um sinal de um problema com o seu baço (esplenomegalia).
- teve recentemente uma infeção pulmonar grave (pneumonia), líquido nos pulmões (edema pulmonar), inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial) ou raio-x aos pulmões alterado (infiltração pulmonar).
- tem conhecimento de qualquer alteração na contagem das células sanguíneas (p. ex., aumento de glóbulos brancos ou anemia) ou diminuição de plaquetas no sangue, o que reduz a capacidade do seu sangue coagular (trombocitopenia). O seu médico pode querer monitorizá-lo mais de perto.
- tem anemia de células falciformes. O seu médico pode monitorizar o seu estado mais de perto.
- manifestar sinais repentinos de alergia, tais como erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua ou outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldades respiratórias estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave.

O seu médico irá verificar regularmente o seu sangue e urina uma vez que Pelgraz pode lesar pequenos filtros nos seus rins (glomerulonefrite).

Deve falar com seu médico sobre os seus riscos de desenvolver doença hematológica maligna. Se desenvolver ou for propenso a desenvolver doença hematológica maligna, não deve utilizar Pelgraz, a menos que seja indicado pelo seu médico.

Foi comunicada inflamação da aorta (o vaso sanguíneo de grande calibre que transporta o sangue do coração para o organismo) em casos raros, em doentes oncológicos e em dadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento de marcadores inflamatórios (p. ex., proteína C-reativa e contagem de glóbulos brancos). Informe o seu médico se tiver estes sintomas.

Perda de resposta ao pegfilgrastim

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

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de Pelgraz em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Outros medicamentos e Pelgraz

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

Gravidez e amamentação

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento. Pelgraz não foi testado em mulheres grávidas. É importante que informe o seu médico se:

- está grávida;
- pensa estar grávida; ou
- planeia engravidar.

Se ficar grávida durante o tratamento com Pelgraz, por favor informe o seu médico.

A menos que o seu médico diga o contrário, deve interromper a amamentação se for utilizar Pelgraz.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O efeito de Pelgraz sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas é nulo ou insignificante

Pelgraz contém sorbitol (E420) e acetato de sódio

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada unidade de volume que é equivalente a 30 mg por dose de 6 mg.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 6 mg ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como utilizar Pelgraz

Pelgraz é para ser administrado a adultos com 18 ou mais anos de idade.

Utilize Pelgraz exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose recomendada é uma injeção subcutânea (sob a pele) de 6 mg (utilizando uma seringa pré-cheia) e deverá ser administrada pelo menos 24 horas após a última dose de quimioterapia, no final de cada ciclo de quimioterapia.

Não agite vigorosamente Pelgraz, porque pode afetar a atividade do medicamento.

Administrar a si próprio a injeção de Pelgraz

O seu médico poderá decidir que é melhor para si administrar você mesmo a injeção de Pelgraz. O seu médico ou enfermeiro demonstrarão como deve injetar Pelgraz a si próprio. Não tente injetar a si próprio o medicamento a menos que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro.

As instruções sobre como se injetar a si próprio são indicadas a seguir. Contudo, o tratamento correto da sua doença necessita de cooperação constante e frequente com o seu médico.

Se não tiver a certeza como administrar a injeção a si próprio ou se tiver quaisquer dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Como injeto Pelgraz a mim próprio?

Necessita de administrar a si próprio a injeção no tecido que fica imediatamente sob a pele. Esta injeção é conhecida por injeção subcutânea. Necessita de administrar as suas injeções por volta da mesma hora do dia, todos os dias.

Equipamento de que necessita

Para administrar a si próprio a injeção subcutânea vai necessitar de:

- uma seringa pré-cheia de Pelgraz;
- compressa embebida em álcool.

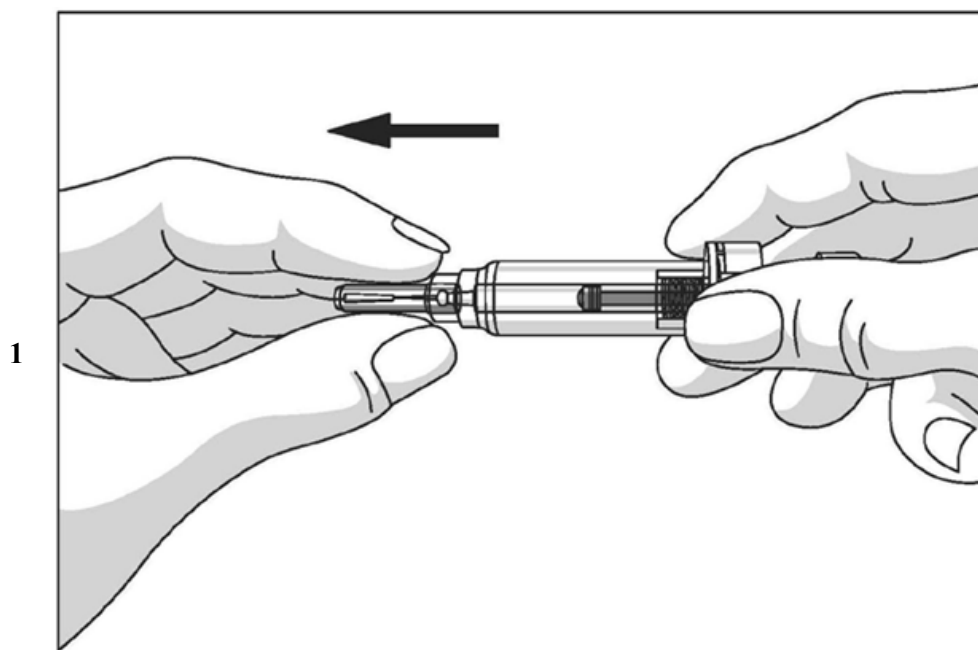
O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Pelgraz?

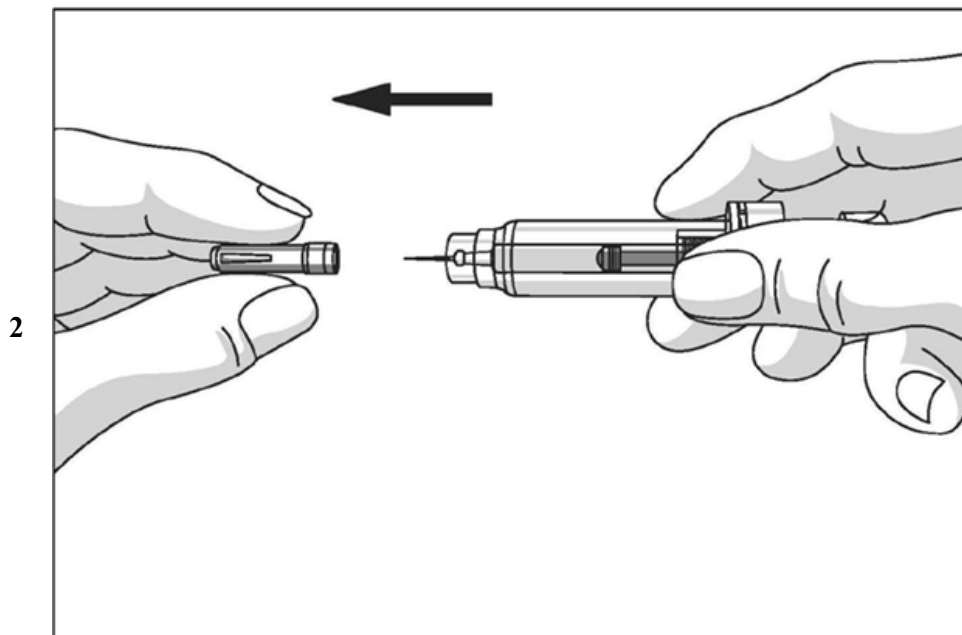
1. Retire a seringa pré-cheia do frigorífico.
2. Não remova a tampa da agulha da seringa até mesmo antes de estar pronto para a injeção.
3. Verifique o prazo de validade impresso no rótulo da seringa pré-cheia (EXP). Não a utilize se a data tiver ultrapassado o último dia do mês indicado, se tiver sido mantido fora do frigorífico durante mais de 72 horas ou se o prazo de validade tiver expirado.
4. Verifique o aspeto de Pelgraz. Deve ser um líquido límpido e incolor. Se tiver partículas não o pode utilizar.
5. Para uma injeção mais confortável, deixe a seringa pré-cheia repousar cerca de 30 minutos para atingir a temperatura ambiente ou segure cuidadosamente a seringa pré-cheia na mão durante alguns minutos. Não aqueça Pelgraz de qualquer outra maneira (por exemplo, não o aqueça no micro-ondas ou em água quente).
6. **Lave muito bem as mãos.**
7. Encontre um local confortável e bem iluminado e coloque tudo o que necessitar (seringa pré-cheia e compressa embebida em álcool) num local de fácil alcance.

Como preparo a minha injeção de Pelgraz

Antes de injetar Pelgraz, deve fazer o seguinte:

1. Segure a seringa e retire com cuidado a tampa da agulha sem rodar. Puxe-a a direito como indicado nas figuras 1 e 2. Não toque na agulha nem prima o êmbolo.



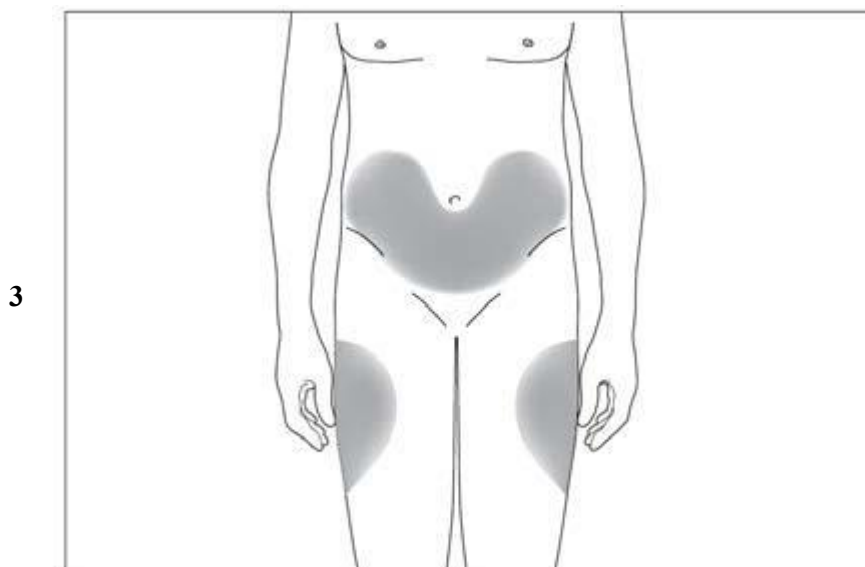


2. Pode notar a presença de uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Não necessita de remover a bolha de ar antes de injetar. Injetar a solução com a bolha de ar não é perigoso.
3. Agora pode utilizar a seringa pré-cheia.

Onde devo administrar a minha injeção?

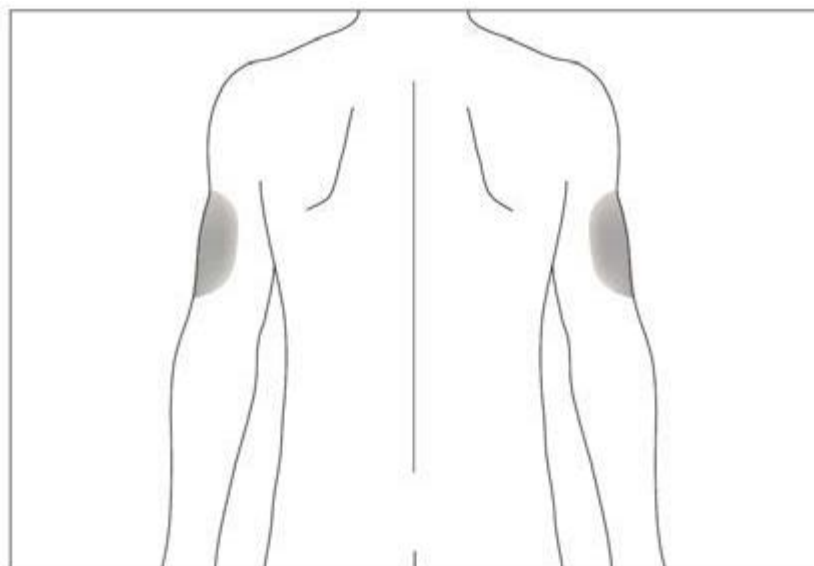
Os locais mais adequados para se injetar são:

- a parte superior das coxas, e
- o abdômen, exceto a área à volta do umbigo (ver figura 3).



Se for outra pessoa a injetá-lo, também pode utilizar a região posterior dos seus braços (ver figura 4).

4

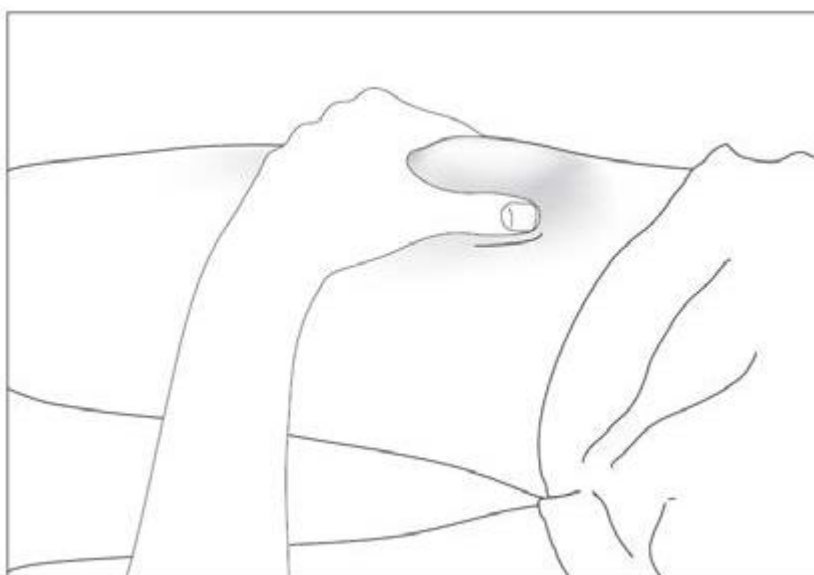


É melhor mudar o local de injeção todos os dias para evitar o risco de dor em qualquer um dos locais.

Como devo administrar a minha injeção?

- a. Desinfete o local de injeção utilizando a compressa embebida em álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem a apertar (ver figura 5).

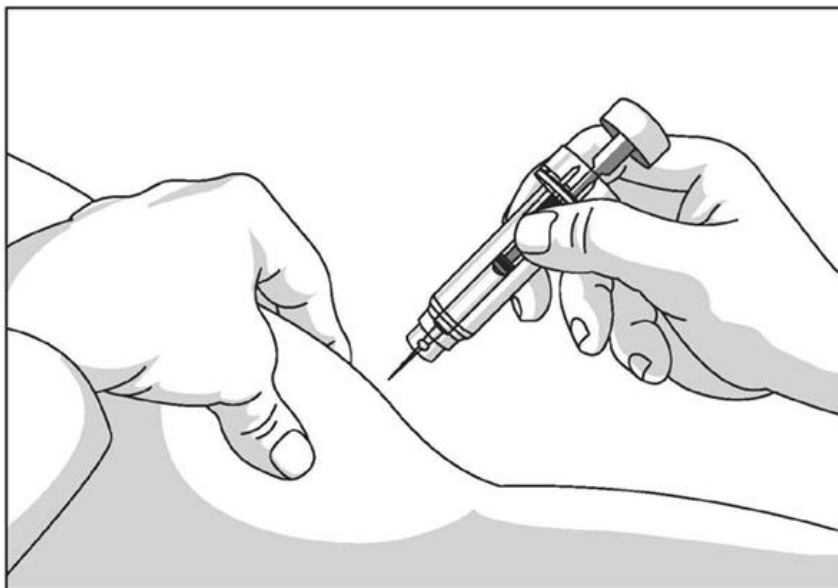
5



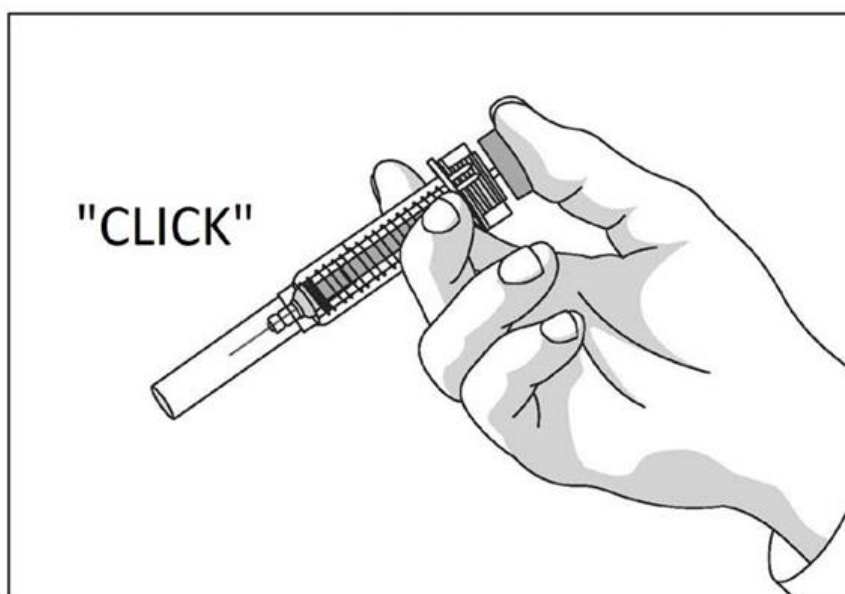
Seringa pré-cheia com proteção de segurança da agulha

- b. Introduza a agulha completamente na pele como lhe mostraram o seu enfermeiro ou médico (ver figura 6).
- c. Puxe ligeiramente o êmbolo para verificar que nenhum vaso sanguíneo foi perfurado. Se vir sangue na seringa, remova a agulha e volte a introduzi-la noutra local.
- d. Mantendo a pele sempre presa, injete o líquido lenta e uniformemente agarrando a nível da aba dos dedos até ter sido administrada a dose completa e o êmbolo não puder ser mais premido. Mantenha a pressão sobre o êmbolo!
- e. Após injetar o líquido, remova a agulha e solte a pele mantendo ao mesmo tempo a seringa no mesmo ângulo e a pressão sobre o êmbolo. A manga de segurança cobre automaticamente a agulha e ouve-se um clique audível para confirmar a ativação da proteção (ver figura 7). A proteção da agulha só é ativada se tiver sido administrada a dose completa.

6



7



Lembre-se que

Se tiver quaisquer problemas, peça ajuda e aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro.

Eliminação de seringas usadas

Elimine a seringa de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se utilizar mais Pelgraz do que deveria

Se utilizar mais Pelgraz do que a dose prescrita deverá contactar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar Pelgraz

Se administra a injeção a si próprio e se se esqueceu de uma dose de Pelgraz, deverá contactar o seu médico para decidir quando deverá ser administrada a dose seguinte.

Se parar de utilizar Pelgraz

O seu médico dir-lhe-á quando deve parar de utilizar Pelgraz. É muito normal fazer vários ciclos de tratamento com Pelgraz.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico .

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Pelgraz pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Por favor informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos secundários:

- edema ou inchaço, que pode estar associado a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, abdómen inchado e sensação de enfartamento, e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se de uma forma rápida.

Estes podem ser sintomas de uma doença pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) chamada de "Síndrome de Transudação Capilar", que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor óssea. O seu médico dir-lhe-á o que deverá tomar para aliviar a dor óssea.
- náuseas e dores de cabeça.

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

- dor no local de injeção.
- dores generalizadas e dores nas articulações e músculos.
- dor no peito que é causada por doença cardíaca ou um ataque cardíaco.
- podem ocorrer algumas alterações no seu sangue, mas estas serão detetadas nas suas análises de rotina ao sangue. Durante um período curto de tempo a sua contagem de glóbulos brancos pode estar elevada. Pode também ocorrer diminuição do número de plaquetas, podendo originar o aparecimento de nódos negros.

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

- reações do tipo alérgico, incluindo vermelhidão e afrontamentos, erupção cutânea e comichão em áreas inchadas da pele.
- reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia (fraqueza, baixa da pressão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face).
- aumento do tamanho do baço.
- rutura do baço. Alguns casos de rutura do baço foram fatais. É importante que contacte imediatamente o seu médico se sentir dor na parte superior esquerda do seu abdómen ou dor tipo pontada no ombro esquerdo, já que estas dores podem refletir problemas com o seu baço.
- problemas respiratórios. Por favor, contacte o seu médico se tiver tosse, febre ou dificuldade em respirar.
- ocorreu Síndrome de Sweet (lesões dolorosas, inchadas, de cor violácea, nos membros e por vezes na face e pescoço, acompanhadas de febre) mas outros fatores poderão ter contribuído para esta ocorrência.
- casos de vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos na pele).
- lesões de pequenos filtros nos seus rins (glomerulonefrite).
- vermelhidão no local da injeção.
- resultados alterados de análises ao sangue (desidrogenase láctica, ácido úrico e fosfatase alcalina).
- resultados alterados de análises ao sangue relacionadas com o fígado (alanina aminotransferase

- e aspartato aminotransferase).
- tossir sangue (hemoptise)

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- inflamação da aorta (o vaso sanguíneo de grande calibre que transporta o sangue o coração para o organismo), ver secção 2.
- hemorragia dos pulmões (hemorragia pulmonar)

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Pelgraz

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

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Pelgraz pode ser exposto à temperatura ambiente (não acima dos 25°C ± 2°) durante um único período máximo de 72 horas. Pelgraz, quando deixado à temperatura ambiente durante mais de 72 horas, deve ser eliminado. Consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico caso tenha quaisquer dúvidas sobre conservação.

Não congelar. A exposição acidental a temperaturas de congelação durante um período único inferior a 24 horas não afeta negativamente a estabilidade de Pelgraz.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não use o este medicamento se estiver turvo ou com partículas no interior.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pelgraz

- A substância ativa é o pegfilgrastim. Cada seringa pré-cheia contém 6 mg de pegfilgrastim em 0,6 ml de solução.
- Os outros componentes são acetato de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 20 e água para preparações injetáveis (ver secção 2).

Qual o aspeto de Pelgraz e conteúdo da embalagem

Pelgraz é uma solução injetável límpida e incolor acondicionada numa seringa pré-cheia com uma agulha para injeção. Cada seringa pré-cheia contém 0,6 ml de solução.

Pelgraz é apresentado em embalagens contendo 1 seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha pré-instalada, acondicionada numa embalagem blister individual e uma compressa embebida em álcool.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Reino Unido

Fabricante

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Reino Unido

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 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 / EL / FI / FR / HR / HU / IS / LT / LV / LX / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK

Accord Healthcare Limited
Tel : +44 (0)208 863 1427

ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

IT
Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

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

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

Pelgraz não contém conservantes. Devido ao possível risco de contaminação microbiana, as seringas de Pelgraz são apenas para utilização única.

Não congelar. Uma exposição acidental a temperaturas de congelação por um único período inferior a 24 horas não afeta negativamente a estabilidade de Pelgraz. Se a exposição for superior a 24 horas ou se for congelado mais do que uma vez, então Pelgraz deve ser eliminado.

Não congelar. Uma exposição acidental a temperaturas de congelação por um único período inferior a 24 horas não afeta negativamente a estabilidade de Pelgraz.

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. O êmbolo deve ser premido lenta e continuamente até ter sido

administrada a dose completa e o êmbolo não puder ser mais premido. Ao mesmo tempo que se mantém a pressão no êmbolo, deve remover-se a seringa do local de injeção. A proteção de segurança da agulha cobre a agulha quando libertar o êmbolo.

Eliminação

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