

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Grasustek 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. A concentração é de 10 mg/ml, com base apenas na parte proteica**.

* 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 com a potência de outra proteína peguilada ou não peguilada da mesma classe terapêutica. Para mais informações, ver a secção 5.1.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada seringa pré-cheia contém 30 mg de sorbitol (E 420) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução injetável límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com pegfilgrastim deve ser iniciada e supervisionada por médicos com experiência em oncologia e/ou hematologia.

Posologia

É recomendada uma dose de 6 mg (uma única seringa pré-cheia) de pegfilgrastim por cada ciclo de quimioterapia, administrada, pelo menos, 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

Populações especiais

População pediátrica

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

Doentes com compromisso renal

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

Modo de administração

Grasustek é injetado por via subcutânea. As injeções devem ser dadas na coxa, no 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 modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

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

O fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) 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; por conseguinte, não deve ser administrado nestes doentes. Deve ter-se uma atenção especial na distinção do diagnóstico de transformação blástica da leucemia mieloide crónica da 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 submetidos a quimioterapia com doses elevadas. Este medicamento não deve ser utilizado para aumentar a dose de quimioterapia citotóxica para além dos regimes posológicos estabelecidos.

Acontecimentos adversos pulmonares

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

O aparecimento de sinais pulmonares, tais como tosse, febre e dispneia, em associação com sinais radiológicos de infiltrados pulmonares, e de deterioração da função pulmonar, juntamente com um aumento do número de neutrófilos, podem ser sinais preliminares da Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). Nestas circunstâncias, a administração de pegfilgrastim deve ser descontinuada, consoante critério médico e aplicação do tratamento apropriado (ver secção 4.8).

Glomerulonefrite

Foi notificada glomerulonefrite em doentes a receber filgrastim e pegfilgrastim. Geralmente, os acontecimentos de glomerulonefrite resolveram-se após redução da dose ou descontinuação de filgrastim ou pegfilgrastim. É recomendada monitorização através de análises urinárias.

Síndrome de extravasamento capilar

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

Esplenomegalia e rutura do baço

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

Trombocitopenia e anemia

O tratamento com pegfilgrastim em regime de monoterapia não exclui a possibilidade de trombocitopenia e de anemia, porque é mantida a quimioterapia mielossupressiva com dose completa no plano de prescrição. É recomendada a monitorização regular da contagem de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se uma precaução especial, quando se administrar medicamentos quimioterapêuticos em monoterapia ou em associação, que são conhecidos por causar trombocitopenia grave.

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

No 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.

Anemia de células falciformes

As crises de células falciformes foram associadas à administração de pegfilgrastim em doentes com traço falciforme ou anemia de células falciformes (ver secção 4.8). Por conseguinte, os médicos devem ter um cuidado especial quando prescreverem pegfilgrastim a doentes com traço falciforme ou anemia de células falciformes, devendo proceder a 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

Foram observadas 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 notificados quaisquer efeitos adversos diretamente atribuíveis a este grau de leucocitose. Este aumento nos 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 de imediato.

Hipersensibilidade

Em doentes tratados com pegfilgrastim foi notificada hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorreram nos tratamentos iniciais ou subsequentes. Pegfilgrastim deve ser permanentemente descontinuado em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Pegfilgrastim não deve ser administrado em doentes com uma história de hipersensibilidade a pegfilgrastim ou filgrastim. Se ocorrer uma reação alérgica grave, deve ser administrada a terapêutica adequada com um seguimento atento do doente durante vários dias.

Síndrome de Stevens-Johnson

Foi notificada raramente síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que pode colocar a vida em risco ou ser fatal, em associação com o tratamento com pegfilgrastim. Se o doente desenvolver SSJ com a utilização de pegfilgrastim, o tratamento com pegfilgrastim não deve, jamais, ser reiniciado nesse doente.

Imunogenicidade

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. As taxas de formação de anticorpos contra pegfilgrastim são geralmente baixas. Como é esperado com todos os biológicos, existem anticorpos de ligação; contudo, até ao momento, não foram associados a uma atividade neutralizante.

Aortite

Foi notificada aortite após a administração de G-CSFs em indivíduos saudáveis e em doentes com cancro. Os sintomas experienciados incluíram febre, dor abdominal, mal-estar, dor lombar e marcadores inflamatórios elevados (por exemplo, proteína C-reativa e contagem de glóbulos brancos). Na maioria dos casos, a aortite foi diagnosticada através de uma TAC e resolvida geralmente após a retirada de G-CSFs. Ver também secção 4.8.

Outras advertências

A segurança e eficácia de pegfilgrastim, para a mobilização de células progenitoras do sangue em doentes ou em dadores saudáveis, não foram avaliadas de maneira adequada.

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 a nível do osso. Este facto deve ser tido em consideração, aquando da interpretação dos resultados imagiológicos do osso

Excipientes

Sorbitol

Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 6 mg, isto é, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides de 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 pegfilgrastim com agentes quimioterapêuticos não foi avaliada em doentes. Em modelos animais, a administração concomitante de pegfilgrastim e de 5-fluorouracilo (5-FU) ou outros antimetabolitos demonstrou potenciar a mielossupressão.

Não foram investigadas especificamente em ensaios clínicos as possíveis interações com outros fatores de estimulação hematopoiéticos e com citocinas.

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

A segurança e eficácia de Grasustek não foram avaliadas em doentes que receberam quimioterapia associada com uma mielossupressão mais tardia, como por exemplo, nitrosoureas.

Não foram realizados estudos específicos de interação ou de metabolismo; contudo, os ensaios clínicos não indicaram uma interação de pegfilgrastim com quaisquer outros medicamentos.

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). Grasustek não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Amamentação

Não existe informação suficiente sobre a excreção de pegfilgrastim/metabolitos 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 Grasustek 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 superiores 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 $\geq 1/100$, $< 1/10$). A dor óssea foi geralmente ligeira a moderada em termos de gravidade e na maioria dos doentes, transitória e controlável com analgésicos convencionais.

Ocorreram reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia, eritema, afrontamentos e hipotensão, durante o período de tratamento inicial ou subsequente 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).

Foi notificada pouco frequentemente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) síndrome de extravasamento capilar, que pode ser potencialmente fatal se o tratamento for atrasado, em doentes com cancro submetidos a quimioterapia, após a administração de G-CSF; ver secção 4.4 e secção abaixo “Descrição das reações adversas selecionadas”.

A esplenomegalia, geralmente assintomática, é pouco frequente.

Foi notificada pouco frequentemente rutura do baço, incluindo alguns casos fatais, após administração de pegfilgrastim (ver secção 4.4).

Foram notificadas reações adversas pulmonares pouco frequentes, incluindo pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares e fibrose pulmonar. 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. Dentro de cada classe de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistemas de órgãos, segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas				
	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Síndrome mielodisplásica ¹ Leucemia mieloide aguda ¹		
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia ¹ ; Leucocitose ¹	Anemia de células falciformes com crises ² ; Esplenomegalia ² ; Rutura do baço ²		
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade; Anafilaxia		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Aumentos no ácido úrico		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia ¹				
Vasculopatias			Síndrome de extravasamento capilar ¹	Aortite	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Síndrome de dificuldade respiratória aguda ² ; Reações adversas pulmonares (pneumonia	Hemorragia pulmonar	

			intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares e fibrose pulmonar); Hemoptise		
Doenças gastrointestinais	Náuseas ¹				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda) ^{1,2} ; Vasculite cutânea ^{1,2}	Síndrome de Stevens-Johnson	
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 de origem não cardíaca	Reações no local da injeção ²		
Exames complementares de diagnóstico			Aumentos da desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina ¹ ; Aumentos transitórios da TFH, nomeadamente na ALT ou AST ¹		
Doenças renais e urinárias			Glomerulonefrite ²		

¹ Ver secção “Descrição das reações adversas seleccionadas” abaixo.

² Esta reação adversa foi identificada durante a vigilância pós-comercialização de pegfilgrastim, mas não foi observada em ensaios clínicos aleatorizados e controlados em adultos. A categoria da frequência foi calculada a partir de um cálculo estatístico, com base nos 1.576 doentes a receber pegfilgrastim em nove ensaios clínicos aleatorizados.

Descrição de reações adversas seleccionadas

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 casos pouco frequentes de vasculite cutânea em doentes tratados com pegfilgrastim. Desconhece-se o mecanismo da vasculite em doentes que recebem pegfilgrastim.

Ocorreram reações no local da injeção, incluindo eritema no local da injeção (pouco frequentes), assim como dor no local da injeção (acontecimentos frequentes) no tratamento inicial ou subsequente com pegfilgrastim.

Foram notificados casos frequentes de leucocitose (contagem de glóbulos brancos [CGB] >100 × 10⁹/l) (ver secção 4.4).

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, foram pouco frequentes em doentes a receber pegfilgrastim após quimioterapia citotóxica.

Foram observadas muito frequentemente náuseas e cefaleias em doentes a receber quimioterapia.

Foram observados pouco frequentemente aumentos nos testes de função hepática (TFH), nomeadamente aumentos da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST), em doentes a receber pegfilgrastim após quimioterapia citotóxica. Estes aumentos foram transitórios e regressaram aos valores basais.

Observou-se um risco aumentado de SMD/LMA após o tratamento com pegfilgrastim, em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia, num estudo epidemiológico em doentes com cancro da mama e do pulmão (ver secção 4.4).

Foram notificados casos frequentes de trombocitopenia.

Foram notificados casos de síndrome de extravasamento capilar no período pós-comercialização com o uso de G-CSF. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplos agentes quimioterapêuticos ou durante aférese (ver secção 4.4).

População pediátrica

A experiência em crianças e adolescentes é limitada. Foi observada uma frequência mais elevada de reações adversas graves em crianças mais novas com idades compreendidas entre os 0-5 anos (92%), comparativamente a crianças mais velhas com idades compreendidas entre os 6-11 e 12-21 anos (80% e 67%), respetivamente, e a adultos. A reação adversa notificada 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 µg /kg a um número limitado de voluntários saudáveis e doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células sem reações adversas graves. Os acontecimentos adversos foram semelhantes aos 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.

Grasustek 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. Pegfilgrastim é um conjugado covalente de G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) com uma molécula única de polietilenoglicol (PEG) de 20 kd. Pegfilgrastim é uma forma de duração sustentada 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 acentuado no número de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos nos monócitos e/ou nos linfócitos. Similarmente a filgrastim, os neutrófilos

produzidos em resposta ao pegfilgrastim apresentam uma função normal ou aumentada, como demonstrado pelos testes realizados às funções quimiotóxica e fagocítica. 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 doxorrubicina 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 à observada com as administrações diárias de filgrastim (uma mediana de 11 administrações diárias). Na ausência de tratamento de suporte com fator de crescimento, foi notificado que este regime resultou numa neutropenia de grau 4 com uma 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 de 95%: -0,15; 0,63). Durante todo o estudo, a taxa de neutropenia febril foi de 13% nos doentes tratados com pegfilgrastim, comparativamente aos 20% nos doentes tratados com filgrastim (diferença: 7%; IC de 95%: -19%; 5%). Num segundo estudo (n = 310), em que se utilizou uma dose ajustada ao peso (100 µg/kg), a duração média da neutropenia de grau 4 para o grupo com pegfilgrastim foi de 1,7 dias, comparativamente aos 1,8 dias no grupo com filgrastim (diferença: 0,03 dias; IC de 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 de 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 a cada 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 a quimioterapia em cada ciclo. A incidência da neutropenia febril foi mais baixa nos doentes aleatorizados para receber pegfilgrastim, comparativamente ao grupo placebo (1% contra 17%; p <0,001). A incidência de hospitalizações e do uso de fármacos anti-infecciosos intravenosos, associados ao diagnóstico clínico de neutropenia febril, foi inferior no grupo de pegfilgrastim, comparativamente ao grupo de 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 leucemia mieloide aguda *de novo*, comparou pegfilgrastim (dose única de 6 mg) com filgrastim, administrados durante a quimioterapia de indução. O tempo mediano para recuperação da neutropenia grave foi estimado em 22 dias nos dois grupos de tratamento. O resultado a longo prazo não foi estudado (ver secção 4.4).

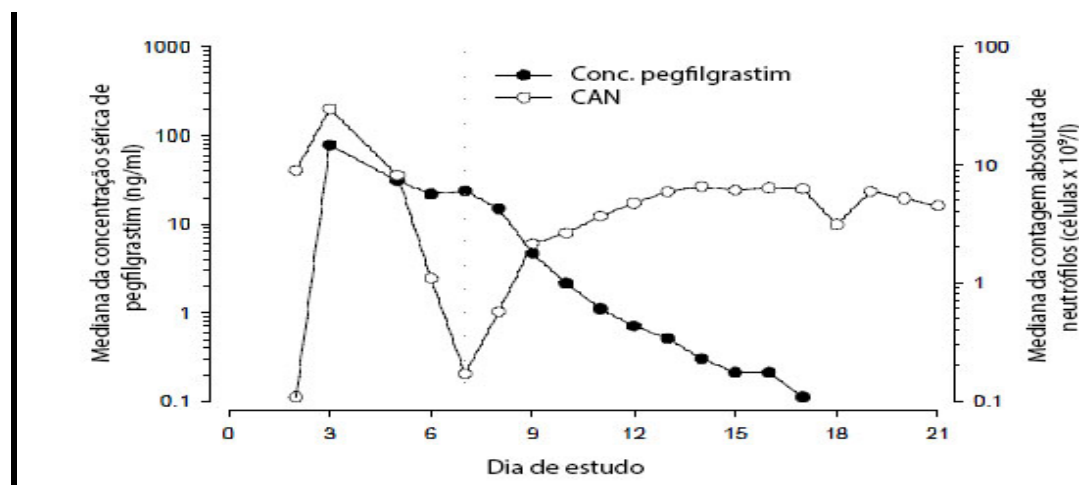
Num estudo de fase II (n = 37) aberto, multicêntrico, aleatorizado em doentes pediátricos com sarcoma, a receber 100 mcg/kg de pegfilgrastim após o ciclo 1 de quimioterapia com vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (VAdriaC/IE), foi observada uma maior duração da neutropenia grave (neutrófilos <0,5 × 10⁹/l) em crianças mais novas com idades compreendidas entre 0-5 anos (8,9 dias), comparativamente a crianças mais velhas com idades compreendidas entre os 6-11 e 12-21 anos (6 dias e 3,7 dias, respetivamente) e a adultos. Adicionalmente, foi observada uma incidência mais elevada de neutropenia febril em crianças mais jovens com idades compreendidas entre os 0-5 anos (75%), comparativamente a crianças mais velhas com idades compreendidas entre os 6-11 anos e os 12-21 anos (70% e 33%, respetivamente) e a 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 administração, e as concentrações séricas de

pegfilgrastim mantém-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 de pegfilgrastim diminui com o aumento da dose. Pegfilgrastim parece ser eliminado principalmente por 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 da 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 é esperado 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 de 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 µg/kg de pegfilgrastim, após terminada a quimioterapia com VAdria/IE. O grupo etário mais jovem (0-5 anos) teve uma exposição mediana mais elevada a pegfilgrastim (AUC) (± Desvio Padrão) (47,9 ± 22,5 µg·hr/ml) do que as crianças mais velhas com idades compreendidas entre 6-11 anos e entre 12-21 anos (22,0 ± 13,1 µg·hr/ml e 29,3 ± 23,2 µg·hr/ml, respetivamente) (ver secção 5.1). Com a exceção do grupo etário mais jovem (0-5 anos), a AUC média em doentes pediátricos pareceu ser semelhante à dos doentes adultos com cancro de mama de risco elevado em estadio II-IV, a fazerem 100 µg/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 esplênica.

Não foram observados efeitos adversos na descendência de ratos gestantes, aos quais foi administrado pegfilgrastim por via subcutânea, mas foi demonstrado que, em coelhos, pegfilgrastim causou toxicidade embrionária (perda de embriões) em doses cumulativas de aproximadamente 4 vezes a dose

recomendada para seres humanos, que não foram observados quando coelhas grávidas foram expostas à dose recomendada para seres humanos. Em estudos com ratos, foi demonstrado que pegfilgrastim pode atravessar a placenta. Estudos realizados 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 por pegfilgrastim administrado por via subcutânea. Desconhece-se qual é a importância destas conclusões para seres 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 pode 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).

Grasustek pode ser exposto à temperatura ambiente (não acima dos 30°C) por um único período máximo de 72 horas. Grasustek exposto à temperatura ambiente durante 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 Grasustek.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (vidro Tipo I) com uma rolha de borracha (bromobutilo) e uma agulha de aço inoxidável com protetor automático de agulha. A agulha tem uma proteção rígida flexível.

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

Embalagem com uma seringa pré-cheia com protetor automático de agulha (0,6 ml) e fornecida numa embalagem dispensadora contendo uma seringa.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da administração, a solução de Grasustek deve ser inspecionada visualmente para ver se não possui partículas em suspensão. Só devem ser injetadas soluções límpidas e incolores.

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

Deixe a seringa pré-cheia para administração manual atingir a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de usar a seringa.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13,
24941 Flensburg,
Alemanha

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

EU/1/19/1375/001

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

Data da primeira autorização: 20 junho 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 FORNECIMENTOS 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

USV Private Limited
D-115, TTC Industrial Area, Shirvane
Navi Mumbai - 400706,
Maharashtra,
Índia

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

Juta Pharma GmbH
Gutenbergstr. 13,
24941 Flensburg
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA A SERINGA EM BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Grasustek 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegfilgrastim

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(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: Sorbitol (E 420), polissorbato 20, acetato de sódio, água para injetáveis.
Consultar folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia com proteção automática de agulha (0,6 ml).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Importante: Leia o folheto informativo antes de manusear a seringa pré-cheia.
Via subcutânea.

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 agitação vigorosa.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis 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**

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13,
24941, Flensburg,
Alemanha

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

EU/1/19/1375/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Grasustek 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 NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Grasustek 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegfilgrastim

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Juta Pharma GmbH

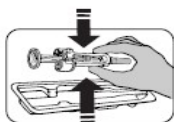
3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS



Importante: leia o folheto informativo antes de manusear a seringa pré-cheia.

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

RÓTULO DO BLISTER DA SERINGA

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

Grasustek 6 mg
pegfilgrastim
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,6 ml

6. OUTROS

Juta Pharma GmbH

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Grasustek 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia pegfilgrastim

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Grasustek e para que é utilizado

Grasustek destina-se a adultos, com idade igual ou superior a 18 anos

Grasustek contém a substância ativa pegfilgrastim. Pegfilgrastim é uma proteína produzida por biotecnologia numa bactéria chamada *E. coli*. Pertence a um grupo de proteínas chamadas citocinas e é muito semelhante a uma proteína natural (fator de estimulação das colónias de granulócitos) produzida pelo seu próprio organismo.

Grasustek 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 redução do número destas células no seu corpo. Se o número de glóbulos brancos diminuir até um nível muito baixo, estes podem não ser suficientes para combater as bactérias e pode haver um risco acrescido de infeção.

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Grasustek

Não utilize Grasustek

- se tem alergia a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas derivadas de *E. coli* 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 Grasustek:

- se tiver uma reação alérgica, incluindo fraqueza, descida da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço do rosto (anafilaxia), vermelhidão e afrontamentos, erupção na pele e zonas da pele com comichão
- se tiver tosse, febre e dificuldade em respirar. Isto pode ser um sinal de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA)
- se tem algum ou uma combinação dos seguintes efeitos indesejáveis:
 - edema ou inchaço, que pode estar associado à diminuição da micção, dificuldade em respirar, inchaço abdominal e sensação de enfartamento, e uma sensação geral de cansaço. Estes podem ser sintomas de uma condição chamada “síndrome de extravasamento capilar” que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu organismo (ver secção 4)
- se tiver uma dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou uma dor no ombro. Este pode ser um sinal de um problema com o seu baço (esplenomegalia)
- se tiver tido 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)
- se tem conhecimento de qualquer alteração na contagem das células sanguíneas (como por exemplo, aumento nos glóbulos brancos ou anemia) ou diminuição das plaquetas no sangue, o que reduz a capacidade do seu sangue de coagular (trombocitopenia). O seu médico pode querer monitorizá-lo mais atentamente
- se tem anemia de células falciformes. O seu médico pode monitorizar o seu estado clínico mais atentamente
- se for um doente com cancro da mama ou do pulmão, Grasustek, em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia, pode aumentar o risco de desenvolver uma condição sanguínea pré-cancerosa, chamada de síndrome mielodisplásica (SMD) ou um cancro do sangue, chamado de leucemia mieloide aguda (LMA). Os sintomas podem incluir cansaço, febre e nódos negros ou hemorragia.
- se tem sinais repentinos de alergia, tais como erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço do rosto, lábios, língua ou outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave
- se tiver sintomas de inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o corpo), isso foi raramente relatado em pacientes com câncer e doadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e marcadores inflamatórios elevados. Informe o seu médico se tiver estes sintomas.

O seu médico irá controlar regularmente o seu sangue e urina, uma vez que Grasustek pode danificar os pequenos vasos que tem nos seus rins (glomerulonefrite).

Foram notificadas reações cutâneas graves (síndrome de Stevens-Johnson) associadas à utilização de Grasustek. Se tiver algum dos sintomas descritos na secção 4, deve interromper a utilização de Grasustek e procurar imediatamente cuidados médicos.

Deve falar com seu médico sobre os riscos de poder desenvolver um cancro no sangue. Se desenvolver ou for propenso a desenvolver uma doença hematológica maligna, não deve utilizar Grasustek, salvo sob indicação médica.

Perda de resposta a pegfilgrastim

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

Outros medicamentos e Grasustek

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

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

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

Se engravidar durante o tratamento com Grasustek, informe o seu médico.

Salvo indicação em contrário do seu médico, tem de interromper a amamentação se utilizar Grasustek.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Grasustek contém sorbitol (E 420) e sódio

Este medicamento contém 30 mg de sorbitol em cada dose de 6 mg, o que é equivalente a 50 mg/ml. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 6 mg, isto é, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Grasustek

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

Injetar Grasustek em si próprio

O seu médico pode decidir que será mais conveniente para si administrar a si próprio a injeção de Grasustek. O seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-ão como deve injetar-se a si próprio. Não tente injetar-se a si próprio se não tiver recebido formação sobre como fazê-lo.

Para mais informações sobre como injetar Grasustek a si próprio, consulte a secção no fim deste folheto.

Não agite vigorosamente Grasustek, uma vez que isso pode afetar a atividade do medicamento.

Se utilizar mais Grasustek do que deveria

Se utilizar mais Grasustek do que deveria, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de injetar Grasustek

Caso se tenha esquecido de uma dose de Grasustek, contacte o seu médico para falarem sobre quando deverá injetar a dose seguinte.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Informe o seu médico de imediato, se tem qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos secundários:

- edema ou inchaço, que pode estar associado à diminuição da micção, dificuldade em respirar, inchaço abdominal e sensação de enfartamento, e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas desenvolvem-se geralmente de uma forma rápida.

Estes podem ser sintomas de uma condição pouco frequente (pode afetar até 1 em 100 pessoas) chamada “síndrome de extravasamento capilar”, que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu organismo e requer atenção médica urgente.

Outros efeitos secundários

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

- dor nos ossos. O seu médico dir-lhe-á o que pode tomar para aliviar a dor nos ossos.
- náuseas e dor de cabeça

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

- dor no local da administração
- queixas de dor generalizadas e dores nas articulações e nos músculos
- podem ocorrer alterações no seu sangue, mas estas serão detetadas através de análises ao sangue de rotina. A sua contagem de glóbulos brancos pode aumentar durante um breve período de tempo. O seu número de plaquetas pode diminuir, o que pode resultar em nódos negros

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

- reações de tipo alérgico, incluindo vermelhidão e afrontamentos, erupção cutânea e zonas inchadas da pele com comichão
- reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia (fraqueza, descida na tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço do rosto)
- tamanho do baço aumentado
- rutura do baço. Alguns casos de rutura do baço foram fatais. É importante que contacte imediatamente o seu médico, se tiver dor na zona superior esquerda do abdómen ou dor no ombro esquerdo, uma vez que isso pode estar relacionado com problemas no seu baço
- problemas respiratórios. Se tiver tosse, febre e dificuldade em respirar, informe o seu médico
- Ocorreu síndrome de Sweet (lesões inchadas dolorosas de cor arroxeada nos membros e, às vezes, no rosto e no pescoço com febre), mas outros fatores podem contribuir para a situação.
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos na pele)
- lesões nos pequenos vasos existentes no interior dos seus rins (glomerulonefrite)
- vermelhidão no local da injeção
- tosse com sangue (hemoptise)
- doenças do sangue (síndrome mielodisplásica [SMD] ou leucemia mieloide aguda [LMA]).

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

- inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o corpo), ver secção 2
- hemorragia proveniente do pulmão (hemorragia pulmonar)
- síndrome de Stevens-Johnson, que pode aparecer sob a forma de manchas avermelhadas circulares ou tipo alvo, frequentemente acompanhadas por bolhas centrais que surgem no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos, e pode ser precedida por febre e sintomas tipo gripe. Pare de utilizar Grasustek se tiver algum destes sintomas e contacte o seu médico ou procure imediatamente cuidados médicos. Ver secção 2.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. 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 Grasustek

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 “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Pode tirar Grasustek do frigorífico e mantê-lo à temperatura ambiente (não acima de 30°C) por um período não superior a 3 dias. Quando uma seringa é retirada do frigorífico e atinge a temperatura ambiente (não acima de 30°C), tem de ser utilizada nos próximos 3 dias ou ser eliminada.

Não congelar. Grasustek pode ser utilizado, se for congelado acidentalmente durante um período único inferior a 24 horas.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento, se detetar que está turvo ou que possui partículas visíveis.

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 Grasustek

- A substância ativa é pegfilgrastim. Cada seringa pré-cheia contém 6 mg de pegfilgrastim em 0,6 ml de solução.
- Os outros componentes são acetato de sódio, sorbitol (E 420), polissorbato 20 e água para preparações injetáveis (ver secção 2).

Qual o aspeto de Grasustek e conteúdo da embalagem

Grasustek é uma solução injetável límpida e incolor em seringa pré-cheia (6 mg/0,6 ml).

Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia de vidro com uma agulha em aço inoxidável e tampa da agulha. As seringas são fornecidas com um protetor automático de segurança da agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13,
24941 Flensburg,
Alemanha

Fabricante

Juta Pharma GmbH,
Gutenbergstr. 13,
24941 Flensburg,
Alemanha

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

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, Ελλάδα
τηλ 210 6776550-1

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Av. V. Holjevcica 40, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel:+385 1 6641 830

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Könyves Kálmán körút 11/C
1097 Budapest
Tel.: + 36 1 299 1058

România

Labormed Pharma Trading SRL
44B, Theodor Pallady Blvd.
3rd district, 032266
Bucharest, Romania
Tel: +40 21 304 7597

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.,
Prahá1-Staré Město,Ovocný trh 1096/8, PSČ
11000
Tel: +420 227 129 111

Eesti

Apteegikaubanduse Hulgimüük OÜ (Auxilia
Pharma)
Karamelli 6, 11317 Tallinn
Tel: +372 605 0005

Italia

medac Pharma S.r.l.
Via Viggiano 90, 00178 Rome
Italien
Tel: +39 06 51 59 121

Suomi/Finland

medac GmbH
Hirsalantie 11
02420 Jorvas
Finland
Tel: +358 10 420 4000

Latvija

SIA Unikmed Baltija
Gertrūdes iela 33/35-2,
LV-1011, Rīga, Latvija
Tālrunis: +371 64 412-474

България

Zentiva, k.s.
86, Bulgaria Blvd.
Sofia 1680, Bulgaria
Тел: + 359 24417136

Ísland

Alvogen ehf.
Smáratorgi 3
201 Kópavogur, Ísland
Tel: +354 522 2900

Polska

Zentiva PolskaSp. z o.o.
ul. Bonifratska 17
00-203 Warszawa
Tel: + 48 22 375 92 00

Österreich

Vertrieb
G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1, 8502 Lannach,
Österreich
Tel: +43 3136 82577

Slovenská republika

EGIS Slovakia spol. s r.o.,
Prievozská 4D, 821 09 Bratislava
Tel: +421 2 32409422

Deutschland

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel, Deutschland
Tel: +49 4103 / 8006-777

Sverige, Danmark, Norge

medac GmbH
Malmöhusvägen 1
211 18 Malmö
Schweden
Tel: +46 0340 64 54 70

Lietuva

SIA „Unikmed Baltija“
Gertrūdos g. 33/35-2,
LV-1011, Ryga, Latvija
Tel.: +371 64 412-474

Slovenija

Distribucija
G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1, 8502 Lannach,
Avstrija
Tel: +43 3136 82577

**België / Belgique / Belgien, España, Ireland,
Κύπρος, Luxembourg / Luxemburg, Malta,
Nederland, Portugal, United Kingdom
(Northern Ireland)**

Juta Pharma GmbH

Tel: +49(0)461995799-0

France

Zentiva France

35 Rue du Val de Marne

75013 Paris

Tél: +33 (0) 800 089 219

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

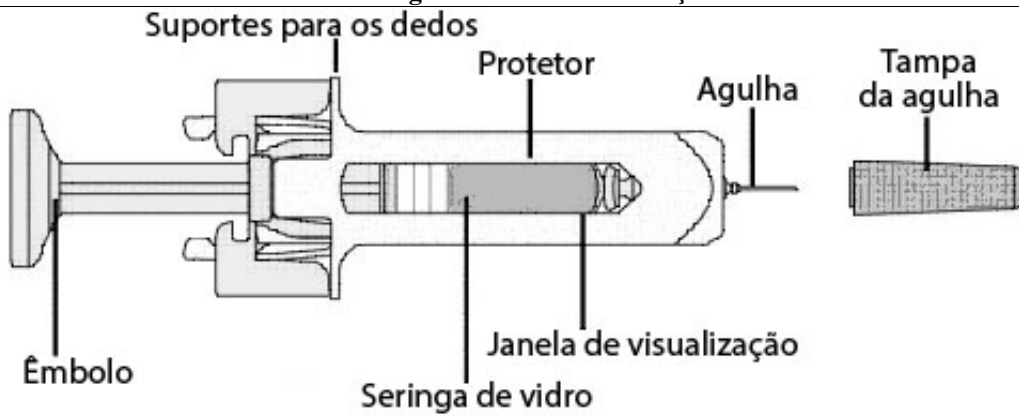
Outras fontes de informação

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

Instruções de utilização:

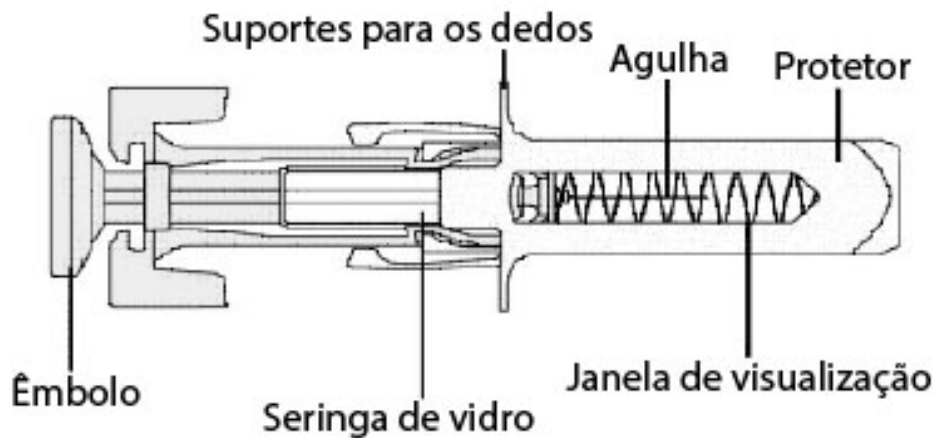
Guia sobre os componentes

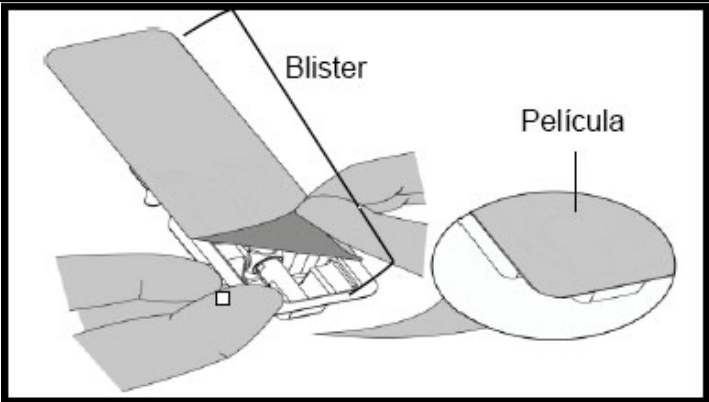
Seringa antes da administração

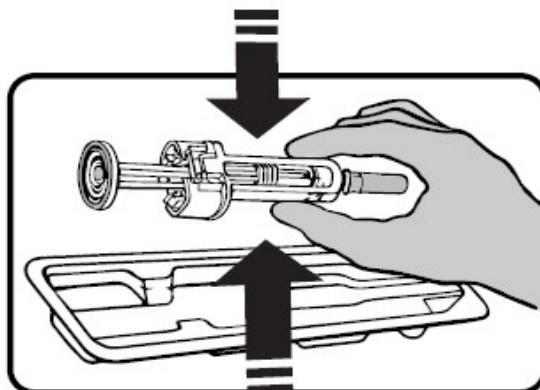


Atenção: Evite o contacto com o êmbolo e com a agulha durante a preparação da seringa. O dispositivo de segurança é normalmente ativado por pressão do êmbolo sobre a seringa.

Seringa depois da administração
(O protetor solta-se e cobre a agulha)



Importante	
Antes de utilizar uma seringa pré-cheia Grasustek com protetor automático de agulha, leia esta informação importante: • É importante que não tente administrar a si próprio a injeção, se não tiver recebido formação do seu médico ou profissional de saúde. • Grasustek é administrado com uma injeção dada no tecido, mesmo por baixo da pele (via subcutânea). ✗ Não remova a tampa da agulha cinzenta da seringa pré-cheia até estar pronto para injetá-la. ✗ Não utilize a seringa pré-cheia, se esta tiver caído sobre uma superfície dura. Utilize uma nova seringa pré-cheia e contacte o seu médico ou profissional de saúde. ✗ Não tente ativar a seringa pré-cheia antes da injeção. ✗ Não tente remover o protetor de segurança transparente da seringa pré-cheia. ✗ Não tente retirar o rótulo destacável do corpo da seringa pré-cheia antes de administrar a sua injeção. Contacte o seu médico ou profissional de saúde, se tiver dúvidas.	
Passo 1: Preparação	
A.	Retire a bandeja da seringa pré-cheia da embalagem e reúna todos os utensílios necessários para a sua injeção: compressas embebidas em álcool, algodão ou gaze, contentor para compressas e objetos cortantes (não incluído). Para uma injeção mais confortável, deixe a seringa pré-cheia à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de injetar. Lave bem as mãos com água e sabão. Sobre uma superfície limpa e bem iluminada, coloque a nova seringa pré-cheia e os outros utensílios. ✗ Não tente aquecer a seringa utilizando uma fonte de calor, tal como água quente ou micro-ondas. ✗ Não deixe a seringa pré-cheia exposta à luz solar direta. ✗ Não agite a seringa pré-cheia. Manter as seringas pré-cheias fora da vista e do alcance das crianças.
B.	Advertência/Precaução: Verifique se não há fragmentos soltos ou líquido no interior da embalagem. Em caso de dúvida NÃO abra esta embalagem e vá buscar outra. Abra o blister, retirando completamente a película superior do blister, como ilustrado.
	
C.	Advertência/Precaução: NÃO agarre no produto pelo êmbolo ou pela tampa da agulha. Retire a seringa pré-cheia do blister como ilustrado.

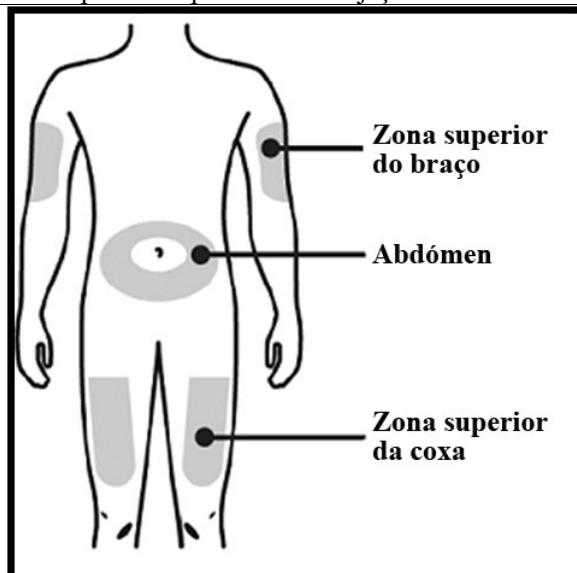


D. **Inspeção o conteúdo medicamentoso através da janela de visualização da seringa pré-cheia.**

- ✗ **Não** utilize a seringa pré-cheia se:
- O medicamento estiver turvo ou contiver partículas. Tem de ser um líquido límpido e incolor.
 - Qualquer parte parecer rachada ou partida.
 - Faltar a tampa da agulha cinzenta ou se não estiver colocada em segurança.
 - O prazo de validade impresso no rótulo já tiver ultrapassado o último dia do mês indicado.
- Em todas estas situações, contacte o seu médico ou profissional de saúde.

Passo 2: Prepare-se

A. **Lave bem as mãos. Prepare e limpe o local da injeção.**



Pode utilizar:

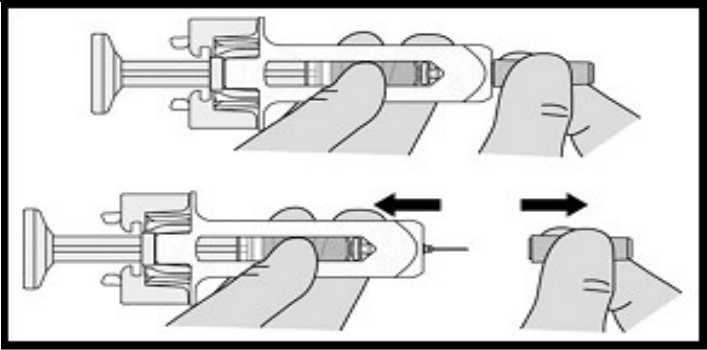
- Zona superior da coxa
 - O abdómen, exceto a 5 cm (2 polegadas) da zona em redor ao seu umbigo.
 - Zona externa superior dos braços (apenas se for outra pessoa a dar-lhe a injeção).
- Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool. Deixe a sua pele secar.

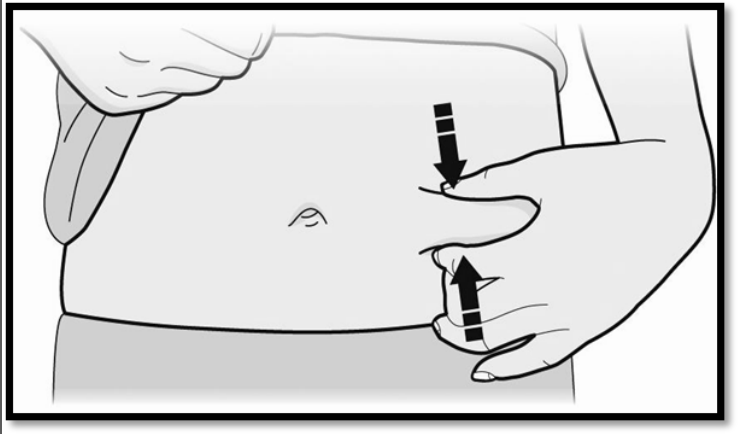
✗ **Não** toque no local da injeção antes de injetar.



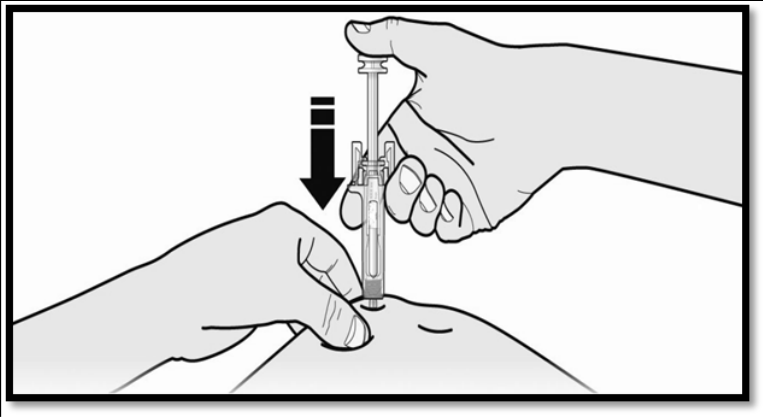
Não injete em zonas onde a pele estiver sensível, com nódos negros, vermelha ou rija. Evite injetar em zonas com cicatrizes ou estrias.

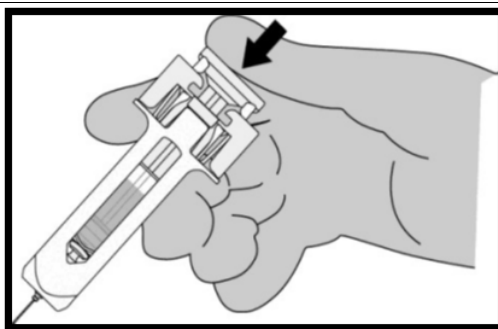
B. **Advertência/Precaução: NÃO torça a tampa da agulha nem toque na agulha ou no êmbolo.**

	Puxe a tampa da agulha de uma só vez, como ilustrado, e segure na proteção para evitar lesões ou dobrar a agulha.
	

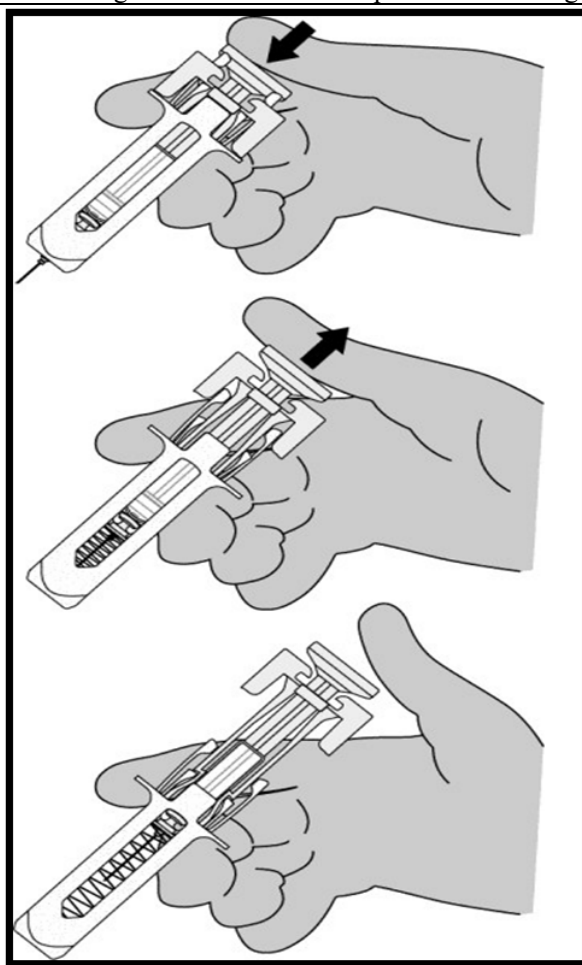
C.	Faça uma prega de pele no local da injeção para criar uma superfície firme.
	
 É importante manter essa prega de pele durante a injeção.	

Passo 3: Injeção

A.	INSIRA a agulha na pele. Empurre o êmbolo mantendo os dedos nos suportes para os dedos. Empurre o êmbolo mesmo até ao fim para injetar toda a solução.
	
 Não toque no local da injeção antes de injetar.	
B.	A dose completa tem de ser administrada para fazer disparar o protetor.



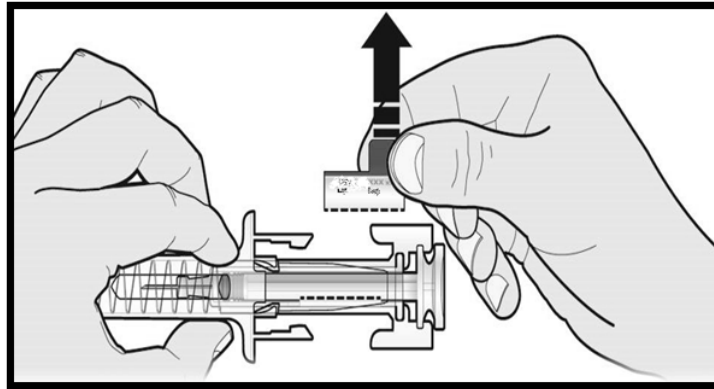
- C. Depois da conclusão da injeção, pode optar-se por uma das seguintes alternativas:
- Retire a agulha do local da injeção e liberte o êmbolo até toda a agulha estar coberta pelo protetor.
 - Liberte o êmbolo até a agulha estar coberta e depois retire a seringa do local da injeção



Advertência/Precaução: Se o protetor não for ativado ou apenas for parcialmente ativado, elimine a seringa sem substituir a tampa da agulha.

Apenas para os profissionais de saúde

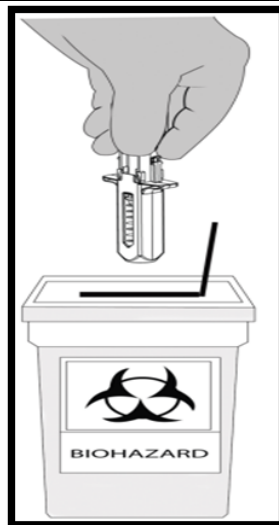
O nome comercial do medicamento administrado deve ser registado claramente na ficha do doente.



Rode o êmbolo para mover o rótulo para uma posição em que possa retirar o rótulo da seringa.

Passo 4: Finalização

- A.** Elimine o medicamento utilizado de imediato num contentor para material perfurante ou como instruído pelo seu profissional de saúde.



Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Mantenha a seringa e o contentor de eliminação de material perfurante longe da vista e do alcance das crianças.

✗ Não reutilize a seringa pré-cheia.

✗ Não recicle as seringas pré-cheias nem as elimine no lixo doméstico.

- B.** Examine o local da injeção.

Se houver sangue, faça pressão com uma bola de algodão ou compressa de gaze sobre o local da injeção. **Não** esfregue o local da injeção. Aplique um penso rápido, se necessário.