

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pelmeg 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 da 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 pegilada ou não pegilada da mesma classe terapêutica. Para mais informação, ver secção 5.1.

Excipiente com efeito conhecido

Cada seringa pré-cheia contém 30 mg sorbitol (E 420).

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 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 síndromes mielodisplásicas).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Pelmeg 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 Pelmeg por cada ciclo de quimioterapia dada 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 nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Doentes com insuficiência renal

Não é recomendada qualquer alteração da dose em doentes com insuficiência renal, incluindo os doentes com doença renal em fase terminal.

Modo de administração

Pelmeg é injetado subcutaneamente. As injeções devem ser administradas na coxa, abdómen ou na parte superior do braço.

Para instruções de 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 do lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Os dados clínicos limitados sugerem um efeito comparável entre o pegfilgrastim e filgrastim, no tempo de recuperação da neutropenia grave em doentes com leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo* (ver secção 5.1). No entanto, os efeitos a longo prazo de Pelmeg 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 efeitos similares *in vitro* em algumas células não mieloides.

A segurança e eficácia de Pelmeg não foram ainda investigadas em doentes com síndromes mielodisplásicas, leucemia mielogena 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 LMA em leucemia mieloide crónica.

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

A segurança e eficácia de Pelmeg não foram investigadas em doentes submetidos a quimioterapia em 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 a administração de G-CSF. Os 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 de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA). Nestas circunstâncias, a administração de Pelmeg deve ser interrompida, consoante o critério médico, e aplicado o tratamento apropriado (ver secção 4.8).

Glomerulonefrite

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

Síndrome de extravasamento capilar

Foi notificada síndrome de extravasamento capilar após a administração do fator de estimulação de colónias de granulócitos e é 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 ruptura esplénica

Após a administração de pegfilgrastim foram notificados casos, geralmente assintomáticos, de esplenomegalia e casos de ruptura esplénica, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Consequentemente, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitorizadas (por exemplo, exame clínico, ultrassonografia). Um diagnóstico de ruptura esplénica deve ser considerado em doentes que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na ponta do 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 plaquetária e do hematócrito. Deve ter-se especial cuidado aquando da administração em monoterapia ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos que se sabe causarem 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

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 Pelmeg a doentes com traço falciforme ou com anemia de células falciformes, devendo efetuar-se 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 tratamento com pegfilgrastim. Não foram notificados quaisquer acontecimentos adversos 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 Pelmeg em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administre Pelmeg em doentes com história de hipersensibilidade ao pegfilgrastim ou filgrastim. Se ocorrer uma reação alérgica grave, deve ser administrada terapêutica apropriada, e efetuado um acompanhamento cuidadoso 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 em todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. As taxas de formação de anticorpos contra o pegfilgrastim são geralmente baixas. Como é de esperar para todos os agentes biológicos, existem anticorpos de ligação; no entanto, até agora, estes não foram associados com a atividade neutralizante.

Aortite

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

Outras advertências

Não foram avaliadas, de maneira adequada, a segurança e eficácia do Pelmeg para a mobilização de células progenitoras do sangue, tanto em doentes como em dadores saudáveis.

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapêutica com um 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

Este medicamento contém 30 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia, o que é equivalente a 50 mg / ml. Deve ter-se em consideração o efeito aditivo de medicamentos contendo sorbitol (ou frutose) administrados concomitantemente, assim como o consumo dietético de sorbitol (ou frutose).

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica, o Pelmeg deve ser administrado pelo menos 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica. Em ensaios clínicos, o pegfilgrastim foi administrado com segurança até 14 dias antes da quimioterapia. A administração concomitante de Pelmeg com qualquer agente quimioterapêutico 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 mielossupressão.

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 Pelmeg não foram avaliadas em doentes que receberam quimioterapia associada com uma mielossupressão mais tardia p. ex., nitrosoureas.

Não foram efetuados estudos específicos de interação ou de metabolismo, no entanto, os ensaios clínicos não indicaram a existência de interações do 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). Pelmeg 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/lactantes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Pelmeg tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

O pegfilgrastim não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos machos ou fêmeas com 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 Pelmeg 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). 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, angioedema, dispneia, eritema, rubor e hipotensão ocorreram durante o período inicial ou subsequente ao tratamento com pegfilgrastim (pouco frequentes $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Podem ocorrer reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, em doentes a receber pegfilgrastim (pouco frequentes) (ver secção 4.4).

A síndrome de extravasamento capilar, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, foi notificada pouco frequentemente ($\geq 1/1,000$, a $< 1/100$) em doentes com cancro submetidos a

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

A esplenomegalia, geralmente assintomática, é pouco frequente.

A rutura esplénica, incluindo alguns casos fatais, é notificada com pouca frequência após a administração de pegfilgrastim (ver secção 4.4). Foram notificadas reações adversas pulmonares pouco frequentes, incluindo pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados e fibrose pulmonares. Casos pouco frequentes resultaram em insuficiência respiratória ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (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 tabular das reações adversas

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

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1, 000, a < 1/100)	Raros (≥ 1/10, 000, a < 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 ; Ruptura esplénica 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 extravasamento capilar ¹	Aortite	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Síndrome de dificuldade respiratória aguda ² ; Reações adversas pulmonares (pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares e fibrose pulmonar) Hemoptise	Hemorragia pulmonar	
Doenças gastrointestinais	Náuseas ¹				

Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas				
	Muito	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
	Frequentes ($\geq 1/10$)	($\geq 1/100$, a $< 1/10$)	($\geq 1/1,000$, a $< 1/100$)	($\geq 1/10,000$, a $< 1/1,000$)	($< 1/10,000$)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Síndrome de Sweet (dermatose neutrofilica 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, dor nas costas, dor musculoesquelética, dor no pescoço)			
Doenças renais e urinárias			Glomerulonefrite ²		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Dor no local da injeção, Dor no peito de origem não cardíaca ¹	Reações no local da injeção ²		
Exames complementares de diagnóstico			Aumentos da desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina ¹ ; Elevações transitórias dos TFH nomeadamente ALT ou AST ¹		

¹ Ver secção abaixo “Descrição de reações adversas selecionadas”

² Estas reações adversas foram identificadas durante a vigilância na fase pós-comercialização mas não foram observadas em ensaios clínicos aleatorizados e controlados, em adultos, que deram suporte à autorização de introdução no mercado. A categoria de frequência foi estimada a partir de cálculos estatísticos baseados em 1576 doentes a receber pegfilgrastim em nove ensaios clínicos aleatorizados.

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificados casos pouco frequentes de síndrome de Sweet, embora em alguns casos doenças malignas hematológicas 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 frequentes), tal como dor no local da injeção (frequentes) ocorreram no tratamento inicial com pegfilgrastim ou nos tratamentos subsequentes.

Foram notificados casos frequentes de leucocitose (Contagem de Glóbulos Brancos [CGB] $> 100 \times 10^9/l$) (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 desidrogenase láctica, sem efeitos clínicos associados em doentes a receber pegfilgrastim após quimioterapia citotóxica.

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 ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) em doentes a receber pegfilgrastim após quimioterapia citotóxica. Estas elevações foram transitórias e retornaram 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 frequentemente casos de trombocitopenia.

Foram notificados casos de síndrome de extravasamento capilar sistémico na fase após a 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 frequência mais elevada 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 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 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

Pelmeg 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 de 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 polietilenoglicol (PEG) de 20 kd. O pegfilgrastim permite prolongar a ação do filgrastim devido à diminuição da depuração renal. O pegfilgrastim e o 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 o filgrastim, os neutrófilos produzidos em resposta ao pegfilgrastim apresentam uma função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocítica e quimiotática. Tal como com outros fatores de crescimento hematopoéticos, o G-CSF demonstrou possuir propriedades estimuladoras das células endoteliais humanas *in vitro*. 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 piloto, aleatorizados, com dupla ocultação, em doentes de alto risco com cancro da mama em estágio II-IV, submetidos a quimioterapia mielossupressora composta por doxorubicina e docetaxel, o uso do 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 um fator de crescimento, foi referida com este regime uma 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 do pegfilgrastim e de 1,6 dias no grupo do filgrastim (diferença de 0,23 dias, IC 95 % de -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 de 7 %, IC 95 % de -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 comparada com 1,8 dias no grupo com filgrastim (diferença de 0,03 dias, IC 95 % de -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 de 9 %, IC 95 % de -16,8 %; -1,1 %).

Num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo, em doentes com cancro da mama, foi avaliado o efeito do 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 a quimioterapia em cada ciclo. A incidência da neutropenia febril foi inferior nos doentes aleatorizados para receber pegfilgrastim quando comparados com o grupo do placebo (1 % *versus* 17 %, p < 0,001). A incidência de hospitalizações e do uso de fármacos anti-infecciosos IV associados ao diagnóstico clínico de neutropenia febril foi inferior no grupo do pegfilgrastim quando comparado com o grupo do placebo (1 % *versus* 14 %, p < 0,001; e 2 % *versus* 10 %, p < 0,001).

Um estudo pequeno (n = 83) de fase II, aleatorizado, em dupla ocultação realizado em doentes a receber quimioterapia para a leucemia mieloide aguda *de novo*, comparou o 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 2 grupos de tratamento. O resultado a longo prazo não foi estudado (ver secção 4.4).

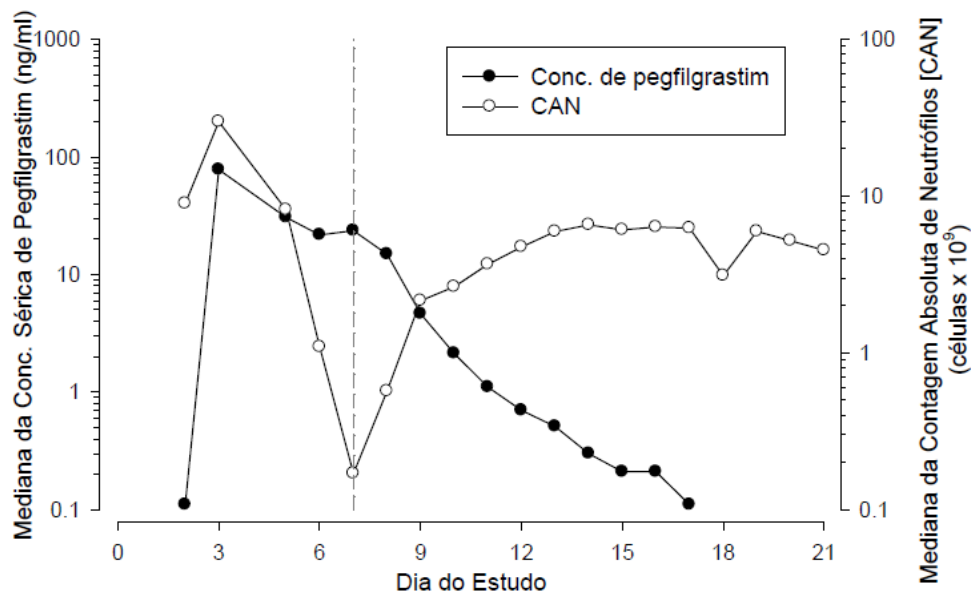
Num estudo de fase II (n = 37) aberto, multicêntrico, aleatorizado em doentes pediátricos com sarcoma, a receber 100 µg/kg de pegfilgrastim após o ciclo 1 de quimioterapia com vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida (VAdriaC/IE), foi observada uma maior duração da neutropenia grave (neutrófilos < 0,5 x 10⁹/L) em crianças mais jovens de idades entre os 0 e 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 do pegfilgrastim ocorre entre as 16 e 120 horas após a administração e as concentrações séricas do

pegfilgrastim mantém-se durante o período de neutropenia após a quimioterapia mielossupressora. A eliminação do pegfilgrastim tem uma relação não linear com a dose; a depuração sérica do pegfilgrastim diminui com o aumento da dose. A eliminação do pegfilgrastim é atribuída a uma depuração mediada pelos neutrófilos, que fica saturada com doses mais elevadas. Consistente com um mecanismo de depuração autorregulador, a concentração sérica do 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 do pegfilgrastim seja afetada por compromisso renal ou hepático. Num ensaio clínico aberto com dose única (n = 31), os vários estadios de compromisso renal, incluindo a doença renal em fase terminal, não tiveram impacto na farmacocinética do pegfilgrastim.

Idosos

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

População pediátrica

A farmacocinética do 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 com menor idade (0-5 anos) teve uma exposição mediana mais elevada ao pegfilgrastim (AUC) (± Desvio Padrão) (47,9 ± 22,5 mcg h/ml) do que as crianças mais velhas de idades entre 6-11 anos e entre 12-21 anos (22,0 ± 13,1 mcg h/ml e 29,3 ± 23,2 mcg h/ml, respetivamente) (ver secção 5.1). Com exceção do grupo com idade mais jovem (0-5 anos), a AUC média em doentes pediátricos pareceu ser semelhante à dos doentes adultos com cancro da mama de risco elevado, em estágio II-IV, a fazerem 100 µg/kg de pegfilgrastim após terminada a terapêutica com doxorubicina/docetacel (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 se observaram efeitos adversos na descendência de ratos gestantes aos quais se administrou pegfilgrastim por via subcutânea, mas demonstrou-se que, em coelhos, o pegfilgrastim causou toxicidade embriofetal (perda de embriões) em doses cumulativas de, aproximadamente, 4 vezes a dose recomendada para humanos, que não foram observados quando as coelhas grávidas foram expostas à dose recomendada para humanos. Em estudos com ratos, demonstrou-se que o 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 a importância destas observações para os humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio*
Sorbitol (E 420)
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (para ajustar o pH)
Hidróxido de sódio (para ajustar o pH)

*O acetato de sódio é preparado por mistura de acetato de sódio tri-hidratado e ácido acético.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Pelmeg pode ser exposto à temperatura ambiente (não acima dos 30 °C) por um período único máximo de 96 horas. O Pelmeg exposto à temperatura ambiente por mais de 96 horas deve ser eliminado.

Não congelar. A exposição acidental a temperaturas de congelação durante dois períodos de menos de 72 horas cada não afeta a estabilidade de Pelmeg de forma adversa.

Manter o recipiente 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 de bromobutilo e com uma agulha de aço inoxidável com um protetor automático da agulha.

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da administração, a solução de Pelmeg 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.

Deixe a seringa pré-cheia atingir a temperatura ambiente por 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

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited,
United Drug House Magna Drive, Magna Business Park,
Citywest Road, Dublin 24,
Irlanda

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

EU/1/18/1328/001

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

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2018

Data da última renovação:

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

3P BIOPHARMACEUTICALS SL
C/ Mocholi 2, Poligono Industrial Mocholi
31110 Noain
Espanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

PharmaKorell GmbH
Georges-Köhler-Str. 2,
79539 Loerrach
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 DE SERINGA EM BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pelmeg 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: acetato de sódio, sorbitol (E 420), polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**Solução injetável**

1 seringa pré-cheia com protetor automático de agulha (0,6 ml).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.

Para administração subcutânea.

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

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 o recipiente 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

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited,
United Drug House Magna Drive, Magna Business Park,
Citywest Road, Dublin 24,
Irlanda

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

EU/1/18/1328/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pelmeg

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**

EMBALAGEM BLISTER COM SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pelmeg 6 mg solução injetável
pegfilgrastim

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mundipharma

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Logotipo

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DA SERINGA****1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Pelmeg 6 mg Solução injetável em seringa pré-cheia
pegfilgrastim
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,6 ml

6. OUTROS

Mundipharma

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador**Pelmeg 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 Pelmeg e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Pelmeg
3. Como utilizar Pelmeg
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pelmeg
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pelmeg e para que é utilizado

Pelmeg 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 de colónias de granulócitos) produzida pelo nosso próprio corpo.

Pelmeg é utilizado em doentes adultos 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, o que pode provocar uma diminuição do número destas células no seu corpo. Se o número de glóbulos brancos diminuir até um nível baixo podem não ser suficientes para combater as bactérias e pode ocorrer um risco aumentado de infeção.

O seu médico prescreveu-lhe Pelmeg 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 Pelmeg**Não utilize Pelmeg**

- se tem alergia ao pegfilgrastim, filgrastim, proteínas derivadas da *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 Pelmeg:

- se tiver uma reação alérgica incluindo fraqueza, descida da pressão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), vermelhidão e rubor, erupção cutânea e comichão em áreas da pele.
- se tiver tosse, febre e dificuldade em respirar. Isso pode ser um sinal de Síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA).
- se tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos indesejáveis:
 - edema ou inchaço, que pode estar associado a uma diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal e sensação de enfartamento, e uma sensação geral de cansaço.
 Estes podem ser sintomas de uma doença chamada de “Síndrome de extravasamento capilar”, que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo. Ver secção 4.
- se 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).
- se teve recentemente uma infecção pulmonar grave (pneumonia), líquido nos pulmões (edema pulmonar), inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial) ou alterações no raio-x aos pulmões (infiltração pulmonar) .
- se tem conhecimento de qualquer alteração na contagem das células sanguíneas (p. ex., aumento dos glóbulos brancos ou anemia) ou diminuição das plaquetas no sangue, o que reduz a capacidade do seu sangue para coagular (trombocitopenia). O seu médico pode querer observá-lo mais de perto.
- se tem anemia de células falciformes. O seu médico pode monitorizar o seu estado mais cuidadosamente.
- se for um doente com cancro da mama ou do pulmão, Pelmeg, 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 manifestar sinais repentinos de alergia, tais como erupção na pele, comichão ou urticária na pele, inchaço da cara, lábios, língua ou de outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldades respiratórias, estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave.
- se tiver sintomas de inflamação da aorta (grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), esta foi notificada raramente em doentes com cancro e dadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

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

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

Deve conversar com seu médico sobre os seus riscos de desenvolver cancro do sangue. Se desenvolver ou for propenso a desenvolver cancro do sangue, não deve utilizar Pelmeg, a menos que seja indicado pelo seu médico.

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 do pegfilgrastim.

Outros medicamentos e Pelmeg

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

Gravidez e aleitamento

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

- estiver grávida;
- pensa poder estar grávida; ou
- está a planear ter um bebé.

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

A menos que o seu médico diga o contrário, deve interromper o aleitamento se utilizar Pelmeg.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Pelmeg contém sorbitol (E 420) e acetato de sódio

Este medicamento contém 30 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia, o que é equivalente a 50 mg/ml.

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

3. Como utilizar Pelmeg

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

Utilize Pelmeg exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual 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 sua última dose de quimioterapia, no final de cada ciclo de quimioterapia.

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

Administrar a si próprio a injeção de Pelmeg

O seu médico poderá decidir que é melhor para si administrar a injeção de Pelmeg a si próprio. O seu médico ou enfermeiro demonstrarão como deve injetar Pelmeg a si próprio. Não tente injetar-se se não foi devidamente treinado.

Leia a secção no fim deste folheto para obter mais informações sobre como administrar Pelmeg a si mesmo.

Se utilizar mais Pelmeg do que deveria

Se utilizar mais Pelmeg do que deveria, deverá contactar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar Pelmeg

No caso de se esquecer de uma dose de Pelmeg, deverá contactar o seu médico para decidir quando deverá ser administrada 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.

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

- edema ou inchaço, que podem estar associados a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, aumento do volume abdominal 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 Extravasamento Capilar”, que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.

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

- dor no local da injeção.
- dores generalizadas e dores nas articulações e músculos.
- podem ocorrer algumas alterações no seu sangue, mas estas serão detetadas nas suas análises sanguíneas de rotina. Durante um período curto de tempo a sua contagem de glóbulos brancos pode ser superior. Pode também ocorrer uma diminuição do número de plaquetas, podendo originar o aparecimento de nódos negros.

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

- reações do tipo alérgico incluindo vermelhidão e rubor, erupção na pele e comichão em zonas inchadas da pele.
- reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia (fraqueza, baixa da pressão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face).
- aumento do tamanho do baço.
- ruptura esplénica. Alguns casos de ruptura esplénica 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.
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos na pele).
- lesões de pequenos vasos sanguíneos nos seus rins (glomerulonefrite).
- vermelhidão no local da injeção.
- tosse com sangue (hemoptise)
- doenças do sangue (síndrome mielodisplásica [SMD] ou leucemia mieloide aguda [LMA]).

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1, 000 pessoas):

- Inflamação da aorta (grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.
- sangrar 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 Pelmeg 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, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Pelmeg

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).

Pode retirar Pelmeg do frigorífico e mantê-lo à temperatura ambiente (não acima dos 30 °C) por um período não superior a 4 dias. Quando uma seringa é retirada do frigorífico e atingiu a temperatura ambiente (não acima dos 30 °C), deve ser utilizada dentro dos próximos 4 dias ou deve ser eliminada.

Não congelar. Pelmeg poderá ser utilizado se for acidentalmente congelado durante dois períodos de menos de 72 horas cada.

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se estiver turvo ou com partículas.

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 Pelmeg

- 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 (E 420), polissorbato 20 e água para preparações injetáveis. Ver secção 2.

Qual o aspeto de Pelmeg e conteúdo da embalagem

Pelmeg é uma solução injetável límpida, incolor acondicionada numa seringa pré-cheia (6 mg/0,6 ml).

Cada embalagem contém 1 seringa de vidro pré-cheia com uma agulha de aço inoxidável e proteção da agulha. A seringa é fornecida com um protetor automático de agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited,
United Drug House Magna Drive, Magna Business Park,
Citywest Road, Dublin 24,
Irlanda

Fabricante

PharmaKorell GmbH

Georges-Köhler-Str. 2,
79539 Lörrach
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma BV
Tél/Tel: +32 2 358 54 68
info@mundipharma.be

Lietuva

EGIS Pharmaceuticals PLC atstovybė
Tel.: +370 5 231 4658
info@egis.lt

България

ТП „Мундифарма Гезелшафт м.б.Х.“
Тел.: +359 2 962 13 56
mundipharma@mundipharma.bg

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma BV
Tél/Tel: +32 2 358 54 68
info@mundipharma.be

Česká republika

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.,
organizační složka
Tel: +420 296 188 338
office@mundipharma.cz

Magyarország

Medis Hungary Kft
Tel.: +36 23 801 028
medis.hu@medis.com

Danmark

Mundipharma A/S
Tlf: +45 45 17 48 00
nordics@mundipharma.dk

Malta

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited
Tel: +353 1 206 3800

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029-000
info@mundipharma.de

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)33 450 82 70
info@mundipharma.nl

Eesti

Medis Pharma Lithuania UAB
Tel: +370 68735006
medis.lt@medis.com

Norge

Mundipharma AS
Tlf: +47 67 51 89 00
nordics@mundipharma.dk

Ελλάδα

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited
Τηλ: +353 1 206 3800

Österreich

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Tel: +43 (0)1 523 25 05
info@mundipharma.at

España

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 91 3821870
infomed@mundipharma.es

Polska

Mundipharma Polska Sp. z o.o.
Tel.: + (48 22) 3824850
office@mundipharma.pl

France

MUNDIPHARMA SAS
Tél: +33 1 40 65 29 29
infomed@mundipharma.fr

Portugal

Mundipharma Farmacêutica Lda
Tel: +351 21 901 31 62
medinfo@mundipharma.pt

Hrvatska

Medis Adria d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 230 34 46
medis.hr@medis.com

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 206 3800

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000
icepharma@icepharma.is

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 3182881
infomedica@mundipharma.it

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22 815656
info@mundipharma.com.cy

Latvija

Medis Pharma Lithuania UAB
Tel: + 370 68735006
medis.lt@medis.com

România

Medis RO S.R.L.
Tel: +40 744 777 258
medis.ro@medis.com

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: +386 158969 00
medis.si@medis.com

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H.-o.z.
Tel: + 4212 6381 1611
mundipharma@mundipharma.sk

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 8520 2065
nordics@mundipharma.dk

Sverige

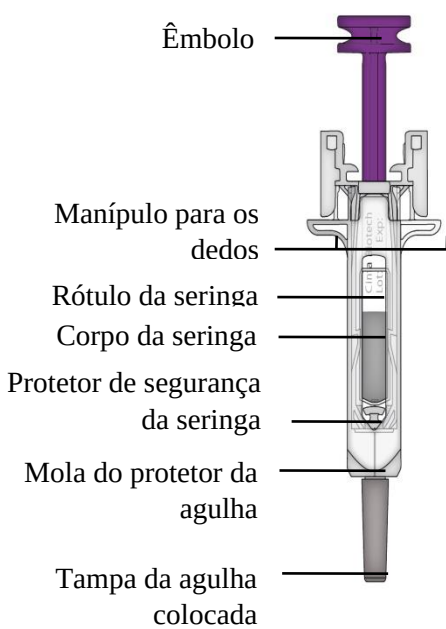
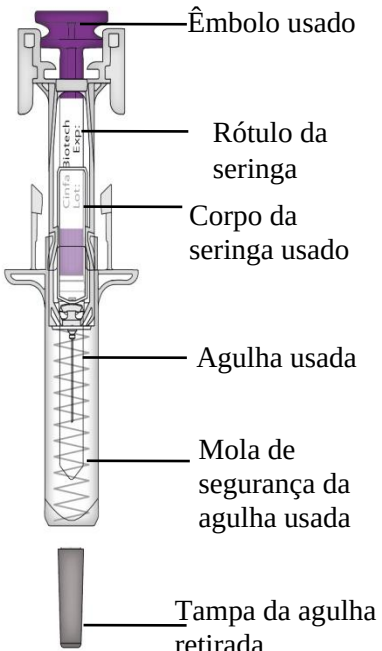
Mundipharma AB
Tel: + 46 (0)31 773 75 30
nordics@mundipharma.dk

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em.

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:

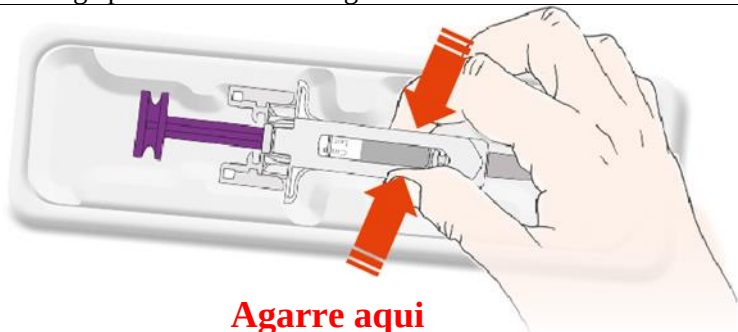
Guia dos componentes	
Antes de utilizar	Depois de utilizar
	
	

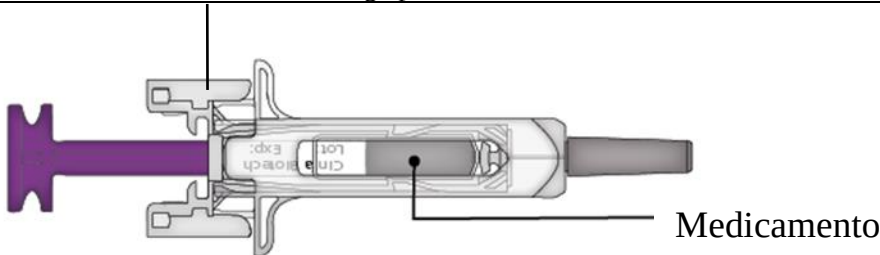
Importante**Leia esta informação importante antes de utilizar a seringa pré-cheia de Pelmeg com protetor de agulha automático:**

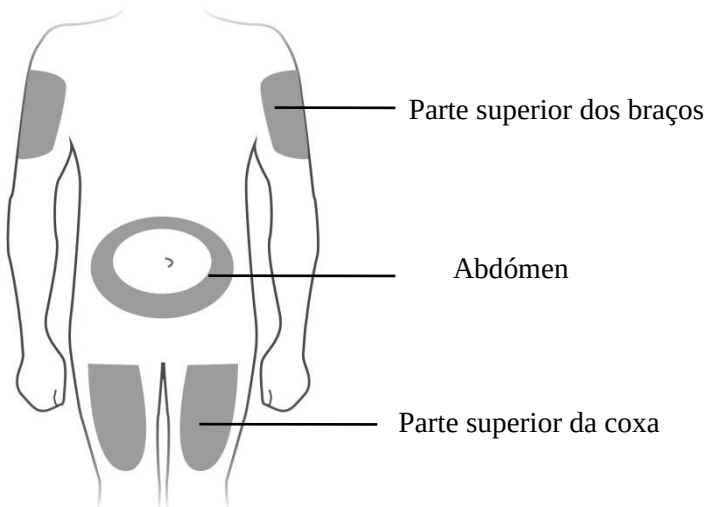
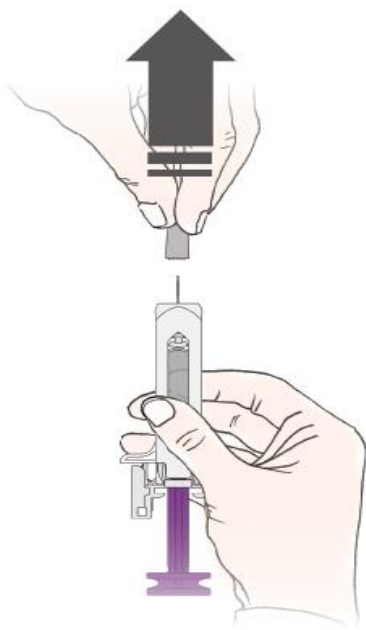
- É importante que não tente administrar a si próprio a injeção se não tiver recebido formação do seu médico ou do seu prestador de cuidados.
- Pelmeg é administrado com uma injeção dada no tecido mesmo por baixo da pele (injeção subcutânea).
- ✗ **Não** retire a tampa da agulha da seringa pré-cheia até estar pronto para injetar.
- ✗ **Não** use a seringa pré-cheia se ela tiver caído numa superfície dura. Use uma seringa pré-cheia nova e telefone ao seu médico ou prestador de cuidados.
- ✗ **Não** tente ativar a seringa pré-cheia antes de injetar.
- ✗ **Não** tente remover o protetor de segurança da seringa pré-cheia transparente da seringa pré-cheia.
- ✗ **Não** tente remover o rótulo destacável do corpo da seringa pré-cheia antes de administrar a sua injeção.

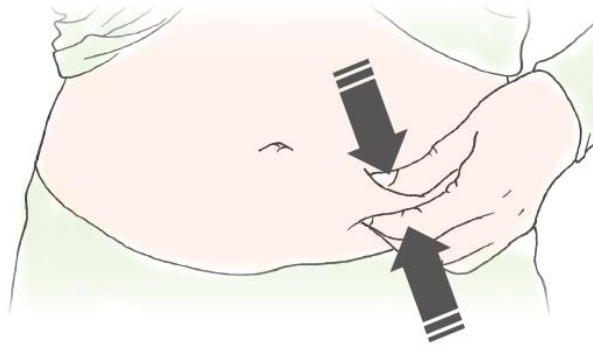
Telefone ao seu médico ou prestador de cuidados se tiver quaisquer questões.

Passo 1: Preparação	
A	Retire a embalagem da seringa pré-cheia da caixa e reúna todos os utensílios necessários para a sua injeção: compressas embebidas em álcool, algodão ou gaze, um penso rápido e um recipiente para 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 suas mãos com sabão e água. Coloque a seringa-pré-cheia nova numa superfície limpa, bem iluminada, assim como os outros utensílios. ✗ Não tente aquecer a seringa utilizando uma fonte de calor tal como água quente ou microondas. ✗ Não deixe a seringa pré-cheia exposta à luz solar direta. ✗ Não agite a seringa pré-cheia. • Mantenha as seringas pré-cheias fora da vista e do alcance das crianças	

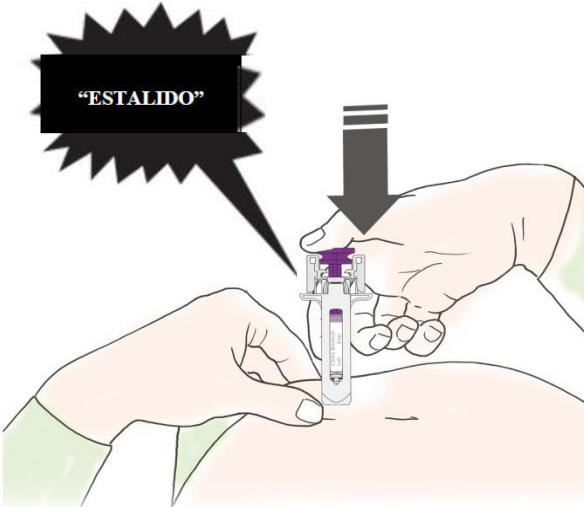
B	Abra a embalagem, retirando a cobertura. Segure no protetor de segurança da seringa para remover a seringa pré-cheia da embalagem.
 Agarre aqui Por razões de segurança: ✗ Não agarre no êmbolo. ✗ Não agarre na tampa da agulha	

C	Inspecione o medicamento e a seringa pré-cheia.
	
✗	Não utilize a seringa pré-cheia se: • O medicamento estiver turvo ou contiver partículas. Tem de ser um líquido transparente e incolor. • Qualquer parte parecer estar rachada ou partida. • Faltar a tampa da agulha ou a mesma não estiver colocada com segurança. • O prazo de validade impresso no rótulo já tiver ultrapassado o último dia do mês indicado. Em todas estas situações, telefone ao seu médico ou prestador de cuidados.

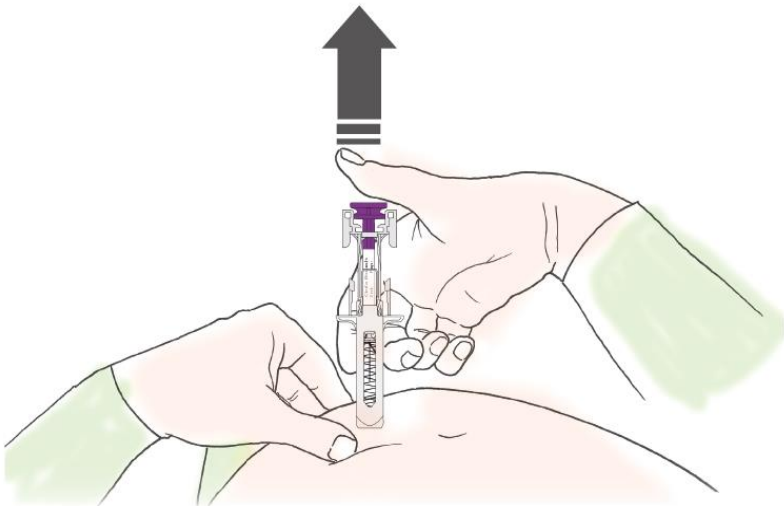
Passo 2: Prepare-se	
A	Lave bem as suas mãos. Prepare e limpe o seu local de injeção.
 Parte superior dos braços Abdômen Parte superior da coxa	
Pode utilizar: • A parte superior da coxa. • O abdômen, exceto a 5 cm (2 polegadas) da área à volta do seu umbigo. • Área externa superior dos braços (apenas se outra pessoa estiver a dar-lhe a injeção). Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool. Deixe a sua pele secar. X Não toque no local de injeção antes de injetar. ! Não injete em áreas onde a pele se encontra dorida, com nódos negros, vermelha, ou rija. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.	
B	Puxe cuidadosamente a tampa da agulha de uma só vez para fora e longe do seu corpo.
	

C	Com os seus dedos faça uma prega na pele no seu local de injeção para criar uma superfície firme.
	
 É importante manter a prega na pele quando injetar.	

Passo 3: Injetar	
A	Segure na prega na pele. INSIRA a agulha na pele.
	
 Não toque na área da pele que foi limpa.	

B	EMPURRE o êmbolo devagar e com uma pressão constante até sentir ou ouvir um “estalido”. Empurre até ao fim durante o estalido.
	
 É importante empurrar durante o “estalido” para injetar a dose toda.	

C	LIBERTE o seu polegar. Depois RETIRE a seringa da pele.
---	---

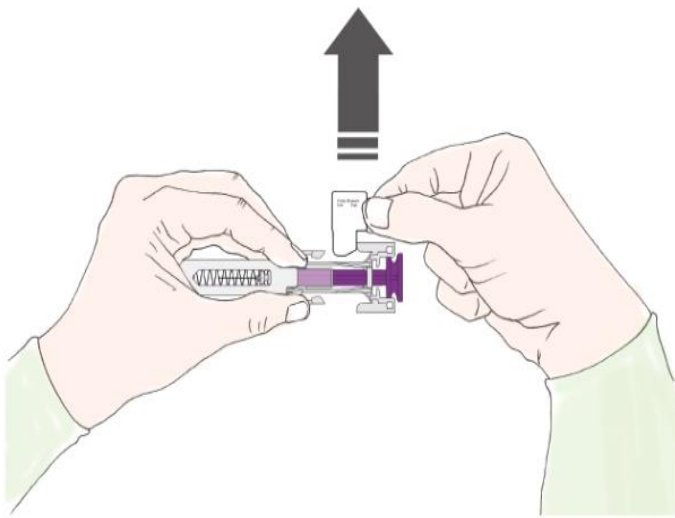


Depois de libertar o êmbolo, a proteção de segurança da seringa pré-cheia vai tapar com segurança a agulha de injeção.

X Não coloque a tampa da agulha de volta na seringa pré-cheia usada.

Apenas para os profissionais de saúde	
O nome comercial e o número do lote do medicamento administrado deverão ser claramente registados na ficha do doente.	

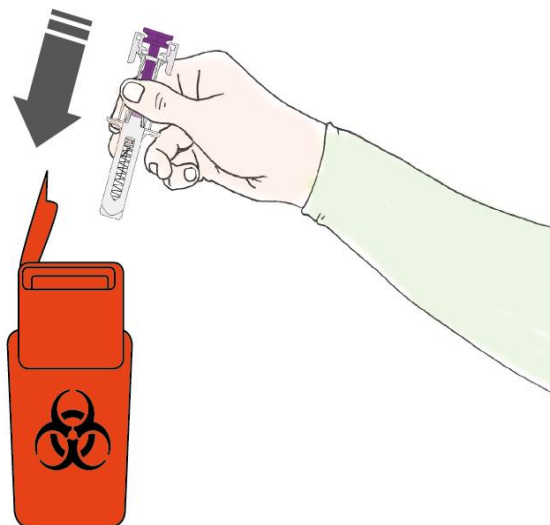
Remova e guarde o rótulo da seringa pré-cheia.



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

Passo 4: Finalização

A	Deite fora a seringa pré-cheia usada e outros utensílios num recipiente para objetos cortantes.
---	---



Os medicamentos devem ser eliminados de acordo com os requisitos 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 recipiente para objetos cortantes fora da vista e do alcance das crianças.

X Não reutilize a seringa pré-cheia.

X Não recicle seringas pré-cheias nem as deite fora no lixo doméstico.

B	Examine o local de injeção.
---	-----------------------------

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