

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ristempa 6 mg solução injetável.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada seringa pré-cheia contém 30 mg sorbitol (E420)

Cada seringa pré-cheia contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio (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 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 Ristempa 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 Ristempa por cada ciclo de quimioterapia dada pelo menos 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

### Modo de administração

Ristempa é injetado subcutaneamente. As injeções devem ser administradas na coxa, abdómen ou na parte superior do braço. Para instruções de manuseamento, antes da administração, ver secção 6.6.

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Ristempa 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 compromisso renal

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

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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 *de novo* (ver secção 5.1). No entanto, os efeitos a longo prazo de Ristempa não foram ainda estabelecidos na leucemia mieloide aguda; pelo que, deve ser utilizado com precaução nesta população de doentes.

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

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

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

A segurança e a eficácia de Ristempa 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.

### Reações adversas pulmonares

Foram notificadas reações adversas pulmonares pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100), em particular pneumonia intersticial, após administração de G-CSF. Doentes com história recente de infiltrados pulmonares ou pneumonia podem ter um risco superior (ver secção 4.8).

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

### Glomerulonefrite

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

### Síndrome de extravasamento capilar

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

### Esplenomegália e rutura esplénica

Após a administração de pegfilgrastim foram notificados casos pouco frequentes, mas geralmente assintomáticos de esplenomegália e casos pouco frequentes de rutura 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 rutura esplénica deve ser considerado em doentes que apresentem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor em pontada no ombro esquerdo.

### Trombocitopenia e anemia

O tratamento isolado com Ristempa 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.

### Anemia das células falciformes

A administração de pegfilgrastim foi associada crises de células falciformes em doentes com traço falciforme ou anemia das células falciformes (ver secção 4.8). Assim, os clínicos devem ter um cuidado especial quando prescrevem Ristempa a doentes com traço falciforme ou com anemia das 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 Ristempa. Não foram notificados quaisquer efeitos 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 terapia. 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 Ristempa foi notificada hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorreram nos tratamentos iniciais ou subsequentes. Descontinue permanentemente Ristempa em doentes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administre Ristempa em doentes com história de hipersensibilidade a pegfilgrastim ou filgrastim. Se ocorrer uma reação alérgica grave, deve

ser administrada terapia apropriada, e efetuado um acompanhamento próximo ao doente durante vários dias.

### Imunogenicidade

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

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

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

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

Ristempa contém sorbitol. Este medicamento não deve ser administrado a doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose.

Ristempa contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 6 mg de dose, isto é, essencialmente “sódio-livre”.

De forma a melhorar a rastreabilidade dos fatores de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF), o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registado no processo do doente.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Devido à potencial sensibilidade das células mielóides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica, o Ristempa deve ser administrado pelo menos 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica. Em ensaios clínicos, o Ristempa foi administrado com segurança até 14 dias antes da quimioterapia. A administração concomitante do Ristempa com agentes quimioterapêuticos não foi estudada em doentes. Em modelos animais, a administração concomitante do Ristempa e do 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 a eficácia do Ristempa não foram avaliadas em doentes que receberam quimioterapia associada com uma mielossupressão mais tardia *e.g.*, nitrosoureas.

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

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem ou são limitados os dados sobre a utilização de pegfilgrastim em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Não é recomendada a utilização de Ristempa em mulheres grávidas e em mulheres em idade fértil que não utilizem contraceção.

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

### Amamentação

Não existe informação suficiente sobre a excreção de Ristempa/metabolitos no leite humano. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/bebés. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Ristempa tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

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

### Fertilidade

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

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Ristempa 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 rash cutâneo, urticária, angioedema, dispneia, eritema, rubor e hipotensão ocorreram durante o período inicial ou subsequente ao tratamento com Ristempa (pouco frequentes  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ). Podem ocorrer reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia em doentes a receber Ristempa (pouco frequentes) (ver secção 4.4).

O Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, foi notificado pouco frequentemente ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ ) em doentes com cancro submetidos a quimioterapia após a administração de fatores de estimulação de colónias de granulócitos; ver secção 4.4 e secção abaixo “Descrição das reações adversas selecionadas”.

Esplenomegália, geralmente assintomática, é pouco frequente.

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

Reações adversas pulmonares pouco frequentes incluindo pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados e fibrose pulmonares foram notificados. 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 das células falciformes (pouco frequentes em doentes com anemia das células falciformes) (ver secção 4.4).

#### Resumo tabular das reações adversas

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

Sistema 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 ( $< 1/10.000$ )
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia <sup>1</sup> Leucocitose <sup>1</sup>	Crise de células falciformes <sup>2</sup> ; Esplenomegalia <sup>2</sup> ; Rutura esplénica <sup>1</sup>		
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 <sup>1</sup>				
Vasculopatias			Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico <sup>1</sup>		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda <sup>2</sup> ; Reações adversas pulmonares (pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares e fibrose pulmonar)		
Doenças gastrointestinais	Náuseas <sup>1</sup>				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Síndrome de Sweet (dermatose febril aguda) <sup>1,2</sup> ; Vasculite cutânea <sup>1,2</sup>		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor óssea	Dor musculoesquelética (mialgia, artralgia, dor nas extremidades, dor nas costas, dor musculoesquelética, dor no pescoço)			

Sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas				
	Muito Frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Muito raros (< 1/10.000)
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Dor no local da injeção <sup>1</sup> Dor no peito de origem não cardíaca	Reações no local da injeção <sup>2</sup>		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			Aumentos da desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina <sup>1</sup> ; Elevações transitórias da TFH nomeadamente ALT ou AST <sup>1</sup>		
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Glomerulonefrite <sup>2</sup>		

<sup>1</sup> Ver secção abaixo “Descrição das reações adversas selecionadas”

<sup>2</sup> Estas reações adversas foram identificadas durante a vigilância na fase de pós-comercialização mas não foram observadas em ensaios clínicos em adultos, aleatorizados e controlados. A categoria da frequência foi estimada a partir de cálculos estatísticos baseados em 1576 doentes a receber Ristempa em nove ensaios clínicos aleatorizados.

#### Descrição das 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 Ristempa casos pouco frequentes de vasculite cutânea. Não é conhecido o mecanismo da vasculite em doentes que recebem Ristempa.

Reações no local da injeção, incluindo eritema no local da injeção (pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100)) tal como dor no local da injeção (acontecimentos frequentes ≥ 1/100 a < 1/10) ocorreram no tratamento inicial com Ristempa ou nos tratamentos subsequentes.

Foram notificados casos frequentes (≥ 1/100 a < 1/10) de leucocitose (Contagem de Glóbulos Brancos [CGB] > 100 x 10<sup>9</sup>/l) (ver secção 4.4)

Nos doentes que receberam Ristempa 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 Ristempa 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.

Foram notificados frequentemente casos de trombocitopenia.

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

## População pediátrica

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

## Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas por via subcutânea doses únicas de 300 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

O fator de estimulação das colónias de granulócitos humano (G-CSF) é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos da medula óssea. O pegfilgrastim é um conjugado covalente do G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) com uma molécula única de 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 função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocítica e quimiotática. 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 piloto, aleatorizados, com dupla ocultação em doentes de alto risco com cancro da mama em estadio II-IV, submetidos a quimioterapia mielossupressora composta por doxorubicina e docetaxel, o uso 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 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 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 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 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 9%, IC 95% de -16,8%; -1,1%).

Num estudo clínico, 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/m<sup>2</sup> de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos). Novecentos e vinte e oito doentes foram aleatorizados para receber uma dose única de pegfilgrastim ou placebo aproximadamente 24 horas (Dia 2) após quimioterapia em cada ciclo. A incidência da neutropenia febril foi inferior nos doentes aleatorizados para receber pegfilgrastim quando comparados com o grupo placebo (1% contra 17%,  $p < 0,001$ ). A incidência de hospitalizações e do uso de fármacos anti-infecciosos IV associados ao diagnóstico clínico de neutropenia febril foi inferior no grupo pegfilgrastim quando comparado com o grupo placebo (1% contra 14%,  $p < 0,001$ ; e 2% *versus* 10%,  $p < 0,001$ ).

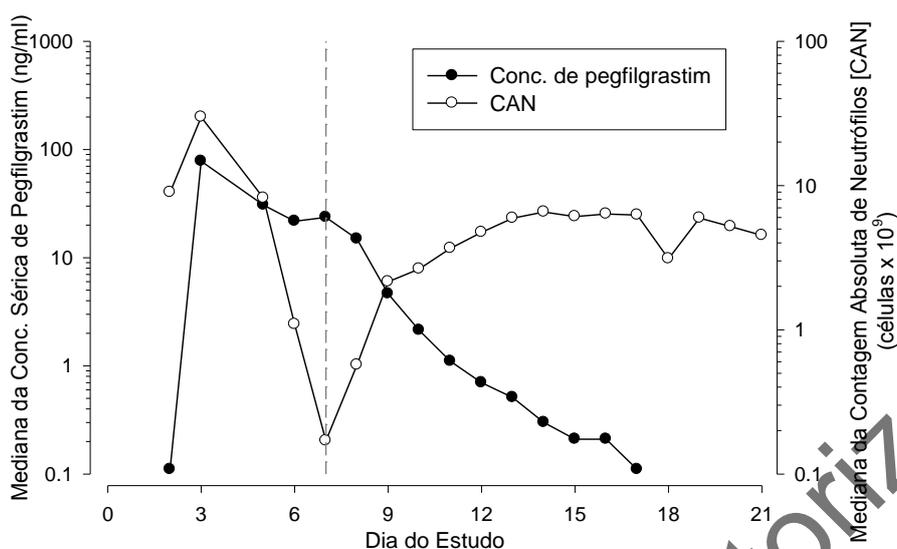
Um estudo pequeno ( $n = 83$ ), de fase II, aleatorizado, em dupla ocultação realizado em doentes a receber quimioterapia para a leucemia mieloide aguda *de novo*, comparou o pegfilgrastim (dose única de 6 mg) com filgrastim, administrados durante a quimioterapia de indução. O tempo mediano para recuperação da neutropenia febril 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 mcg/kg pegfilgrastim após o ciclo I de quimioterapia com vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (VAdriaC/IE), foi observada uma maior duração da neutropenia grave (neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9$ ) em crianças mais novas de idades entre 0-5 anos (8,9 dias) comparativamente a crianças mais velhas com idades entre os 6-11 e 12-21 anos (6 dias e 3,7 dias, respetivamente) e adultos. Adicionalmente uma maior incidência de neutropenia febril foi observada em crianças mais jovens de idades entre os 0-5 anos (75%) comparativamente com crianças mais velhas de idades entre os 6-11 anos e os 12-21 anos (70% e 33%, respetivamente) e adultos (ver secções 4.8 e 5.2).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após uma administração subcutânea única de pegfilgrastim a concentração sérica máxima do pegfilgrastim ocorre entre as 16 e 120 horas após a administração e as concentrações séricas do pegfilgrastim mantêm-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 precursores dos neutrófilos, que fica saturada com doses mais elevadas. Consistente com um mecanismo de depuração autorregulador, a concentração sérica de pegfilgrastim diminui rapidamente após o início da recuperação dos neutrófilos (ver figura 1).

**Figura 1. Perfil da Mediana da Concentração Sérica de Pegfilgrastim e Contagem Absoluta de Neutrófilos 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 insuficiência renal terminal, não tiveram impacto na farmacocinética do pegfilgrastim.

#### Indivíduos idosos

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

#### População pediátrica

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

Não se observaram efeitos adversos na descendência de ratos gestantes aos quais se administrou pegfilgrastim por via subcutânea, mas demonstrou-se que, em coelhos, 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 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 é a importância destas observações para humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

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

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros, 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).

Ristempa pode ser exposto à temperatura ambiente (não acima dos 30°C) por um único período máximo de 72 horas. O Ristempa exposto à temperatura ambiente por mais de 72 horas deve ser eliminado.

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Seringa pré-cheia (vidro Tipo I), com um êmbolo de borracha e uma agulha de aço inoxidável com ou sem protetor automático de agulha.

A proteção da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex) (ver secção 4.4).

Cada seringa pré-cheia contém 0,6 ml de solução injetável. Embalagens de 1 seringa pré-cheia, disponíveis quer em embalagens blister quer em embalagens não blister.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Antes da administração, a solução de Ristempa 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.

Retirar a seringa pré-cheia do frigorífico para atingir a temperatura ambiente antes de administrar a injeção.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

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

EU/1/15/996/001 1 embalagem de seringa em blister  
EU/1/15/996/002 1 embalagem de seringa sem blister  
EU/1/15/996/003 1 embalagem de seringa em blister com proteção de agulha

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

Data da primeira autorização: abril de 2015

#### **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>.

Medicamento já não autorizado

**ANEXO II**

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

**A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Amgen Inc.  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks  
CA 91320  
EUA

Amgen Manufacturing Limited  
P.O Box 4060  
Road 31 km. 24.6  
Juncos  
Puerto Rico 00777-4060  
EUA

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Amgen Europe BV  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Países Baixos

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanda

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

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

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

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

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

**A. ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### EMBALAGEM EXTERIOR DE SERINGA EM BLISTER

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ristempa 6 mg solução injetável  
Pegfilgrastim

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

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

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia para administração única (0,6 ml).  
Solução injetável em seringa pré-cheia para administração única com protetor automático de agulha (0,6 ml).  
Embalagem de 1 seringa.

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
**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 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**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

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

EU/1/15/996/001 1 embalagem  
EU/1/15/996/003 1 embalagem com protetor de agulha

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ristempa

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER COM SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ristempa 6 mg injetável  
Pegfilgrastim

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.

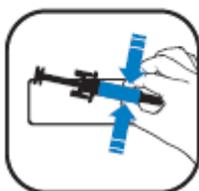
**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**



Medicamento já não autorizado

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

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

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

Ristempa 6 mg  
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. OUTRAS**

Amgen Europe B.V.

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DA SERINGA NÃO ACONDICIONADA EM BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ristempa 6 mg solução injetável  
Pegfilgrastim

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia para administração única (0,6 ml).  
Embalagem de 1 seringa.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Evitar uma agitação vigorosa.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Manter 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**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

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

EU/1/15/996/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ristempa

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
RÓTULO DA SERINGA NÃO ACONDICIONADA EM BLISTER**

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

Ristempa 6 mg injetável  
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. OUTRAS**

Amgen Europe B.V.

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Ristempa 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia pegfilgrastim

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

**Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

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

#### O que contém este folheto:

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

#### 1. O que é Ristempa e para que é utilizado

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

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

O seu médico prescreveu-lhe o Ristempa 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 Ristempa

##### Não utilize Ristempa

- se tem alergia ao pegfilgrastim, filgrastim, proteínas derivadas da *E. coli*, ou a qualquer outro componente deste medicamento.

## Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Ristempa:

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

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

Você deve conversar com seu médico sobre os seus riscos de desenvolver cancro do sangue. Se você desenvolver ou for propenso a desenvolver cancro do sangue, você não deve utilizar Ristempa, 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 de pegfilgrastim.

### Outros medicamentos e Ristempa

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 Ristempa 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 Ristempa, por favor informe o seu médico. Pode ser encorajada a inscrever-se no programa de Vigilância de Gravidez da Amgen. Os detalhes de contacto do representante local são fornecidos na secção 6 deste folheto informativo.

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

Se está a amamentar durante o tratamento com Ristempa, pode ser encorajada a inscrever-se no programa de Vigilância de Amamentação da Amgen. Os detalhes de contacto do representante local são fornecidos na secção 6 deste folheto informativo.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Ristempa não tem ou tem efeito desprezível sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## **Ristempa contém sorbitol (E420) e acetato de sódio**

Ristempa contém sorbitol (um tipo de açúcar). Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

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

## **3. Como utilizar Ristempa**

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

Utilize Ristempa sempre de acordo com as indicações do 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 a seringa pré-cheia e deverá ser administrada pelo menos 24 horas após a última dose de quimioterapia, no final de cada ciclo de quimioterapia.

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

### **Administrar a si próprio a injeção de Ristempa**

O seu médico poderá decidir que é melhor para si administrar você mesmo a injeção de Ristempa. Se assim for, o médico ou enfermeiro demonstrarão como deve injetar o Ristempa a si próprio. Não tente injetar a si próprio o medicamento se não foi devidamente treinado.

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

### **Se utilizar mais Ristempa do que deveria**

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

## **Caso se tenha esquecido de tomar Ristempa**

No caso de se esquecer de uma dose de Ristempa, 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 secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

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

- edema ou inchaço, que pode estar associado a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, 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 (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) chamada de "Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico", que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.

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

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

**Efeitos secundários frequentes** (pode 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 periódicas. Durante um período curto de tempo a sua contagem de glóbulos brancos pode ser superior. Pode também ocorrer diminuição do número de plaquetas, o que pode levar ao aparecimento de nódos negros.

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

- reações do tipo alérgico, incluindo vermelhidão e rubor, erupção cutânea e comichão em áreas inchadas da pele.
- reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia (fraqueza, baixa da pressão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face).
- aumento do tamanho do baço.
- rutura esplénica. Alguns casos de rutura 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.
- casos de vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos na pele).
- lesões de pequenos vasos sanguíneos nos seus rins (glomerulonefrite).
- vermelhidão no local da injeção.

## **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Ristempa**

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 o Ristempa do frigorífico e mantê-lo à temperatura ambiente (não acima dos 30°C) por um período não superior a 3 dias. Quando uma seringa é retirada do frigorífico e atingiu a temperatura ambiente (não acima dos 30°C), deve ser utilizada dentro dos próximos 3 dias ou deve ser eliminada.

Não congelar. Ristempa pode ser utilizado se tiver sido congelado acidentalmente, durante um período inferior a 24 horas.

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

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

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Ristempa**

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

### **Qual o aspeto de Ristempa e conteúdo da embalagem**

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

Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia de vidro tipo I com uma agulha de aço inoxidável e proteção da agulha. As seringas podem estar disponíveis quer em embalagens blister, quer em embalagens não blister.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

**Fabricante:**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanda

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

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas  
Tel: +372 5125 501

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (1) 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

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 para administrar a seringa pré-cheia de Ristempa**

Esta secção contém informação sobre como deve injetar o Ristempa a si próprio. É importante salientar que não deve tentar injetar-se se não tiver recebido o devido treino por parte do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Se tiver alguma dúvida sobre a autoadministração, deve contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para obter os esclarecimentos necessários.

**Como é que você ou outra pessoa que faça a injeção, deve utilizar Ristempa seringa pré-cheia?**

Necessitará de administrar a si próprio a injeção no tecido sob a pele. Este processo é conhecido pelo nome de injeção subcutânea.

**Equipamento de que necessita**

Para administrar a si próprio uma injeção subcutânea irá necessitar de:

- uma seringa pré-cheia de Ristempa; e
- compressas embebidas em álcool ou equivalentes.

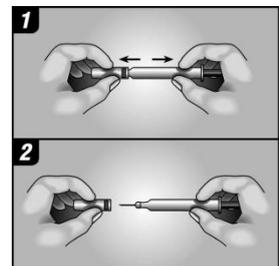
## O que devo fazer antes de administrar a mim próprio uma injeção subcutânea de Ristempa?

1. Retire a seringa pré-cheia de Ristempa do frigorífico.
2. Não agite a seringa pré-cheia.
3. **Não remova** a proteção da seringa até estar pronto para se injetar.
4. Verifique a data de validade no rótulo da seringa pré-cheia (EXP). Não utilize se a data já tiver expirado, isto é, se já tiver passado o último dia do mês de referência.
5. Verifique o aspeto do Ristempa. Deve ser um líquido límpido e transparente. Se estiver turvo ou com partículas no interior, não deverá utilizá-lo.
6. Para uma administração mais confortável da injeção, deixe a seringa pré-cheia durante 30 minutos à temperatura ambiente ou segure a seringa cuidadosamente na sua mão durante alguns minutos. **Não aqueça** o Ristempa de outra forma que não as indicadas (por exemplo, no micro-ondas ou em água quente).
7. **Lave bem as mãos.**
8. Instale-se num local confortável, bem iluminado, e coloque tudo o que necessita ao seu alcance.

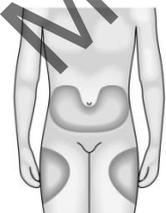
## Como devo preparar a minha injeção de Ristempa?

Antes de injetar o Ristempa deverá fazer o seguinte:

1. Segure a seringa e retire gentilmente a proteção da agulha sem torcer. Puxe a direita como mostram as figuras 1 e 2. Não toque na agulha ou empurre o êmbolo.
2. Pode observar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Não tem que remover a bolha de ar antes de se injetar. Injetar a solução com a bolha de ar é inofensivo.
3. Poderá agora utilizar a seringa pré-cheia.



## Onde devo administrar a minha injeção?



Os locais ideais para administrar a si próprio a injeção são os seguintes:

- na parte superior da coxa; e
- no abdómen, exceto a zona à volta do umbigo.

Se for outra pessoa a administrar a injeção, esta poderá ser administrada também na parte de trás dos seus braços.

### **Como administro a minha injeção?**

1. Limpe a sua pele com uma compressa embebida em álcool.
2. Agarre (sem apertar) a pele utilizando o seu polegar e o indicador. Insira a agulha na pele.
3. Pressione levemente o êmbolo de forma constante. Pressione o êmbolo totalmente até ao fim para injetar todo o líquido.
4. Após injetar o líquido, retire a agulha e liberte a sua pele.
5. Se notar uma mancha de sangue no local de administração pressione suavemente com algodão ou gaze. Não esfregue no local da injeção. Se necessário, poderá cobrir o local da injeção com um penso rápido.
6. Não utilize qualquer quantidade de Ristempa que ainda fique na seringa.

### **Lembre-se**

Cada seringa deverá ser utilizada apenas para uma injeção. Se tiver algum problema ou dúvida, por favor contacte o seu médico ou enfermeiro para obter esclarecimentos adicionais.

### **Eliminação das seringas usadas**

- Não volte a colocar a proteção em seringas utilizadas.
- Manter as seringas fora da vista e do alcance das crianças.
- A seringa pré-cheia usada deve ser eliminada de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Ristempa 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia pegfilgrastim

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

**Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

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

#### O que contém este folheto

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

#### 1. O que é Ristempa e para que é utilizado

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

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

O seu médico prescreveu-lhe o Ristempa 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 Ristempa

##### Não utilize Ristempa

- se tem alergia ao pegfilgrastim, filgrastim, proteínas derivadas da *E. coli*, ou a qualquer outro componente deste medicamento.

## Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Ristempa:

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

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

Você deve conversar com seu médico sobre os seus riscos de desenvolver cancro do sangue. Se você desenvolver ou for propenso a desenvolver cancro do sangue, você não deve utilizar Ristempa, 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 de pegfilgrastim.

### Outros medicamentos e Ristempa

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 Ristempa 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 Ristempa, por favor informe o seu médico. Pode ser encorajada a inscrever-se no programa de Vigilância de Gravidez da Amgen. Os detalhes de contacto do representante local são fornecidos na secção 6 deste folheto informativo.

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

Se está a amamentar durante o tratamento com Ristempa, pode ser encorajada a inscrever-se no programa de Vigilância de Amamentação da Amgen. Os detalhes de contacto do representante local são fornecidos na secção 6 deste folheto informativo.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Ristempa não tem ou tem efeito desprezível sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## **Ristempa contém sorbitol (E420) e acetato de sódio**

Ristempa contém sorbitol (um tipo de açúcar). Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

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

## **3. Como utilizar Ristempa**

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

Utilize Ristempa sempre de acordo com as indicações do 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 a seringa pré-cheia e deverá ser administrada pelo menos 24 horas após a última dose de quimioterapia, no final de cada ciclo de quimioterapia.

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

### **Administrar a si próprio a injeção de Ristempa**

O seu médico poderá decidir que é melhor para si administrar você mesmo a injeção de Ristempa. Se assim for, o médico ou enfermeiro demonstrarão como deve injetar o Ristempa a si próprio. Não tente injetar a si próprio o medicamento se não foi devidamente treinado.

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

### **Se utilizar mais Ristempa do que deveria**

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

## **Caso se tenha esquecido de tomar Ristempa**

No caso de se esquecer de uma dose de Ristempa, 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 secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

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

- edema ou inchaço, que pode estar associado a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, 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 (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) chamada de "Síndrome de Extravasamento Capilar Sistémico", que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.

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

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

**Efeitos secundários frequentes** (pode 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 diminuição do número de plaquetas, o que pode levar ao aparecimento de nódos negros.

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

- reações do tipo alérgico incluindo vermelhidão e rubor, erupção cutânea e comichão em áreas inchadas da pele.
- reações alérgicas graves, incluído anafilaxia (fraqueza, baixa da pressão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face).
- aumento do tamanho do baço.
- rutura esplénica. Alguns casos de rutura 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.

## **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Ristempa**

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 o Ristempa do frigorífico e mantê-lo à temperatura ambiente (não acima dos 30°C) por um período não superior a 3 dias. Quando uma seringa é retirada do frigorífico e atingiu a temperatura ambiente (não acima dos 30°C), deve ser utilizada dentro dos próximos 3 dias ou deve ser eliminada.

Não congelar. Ristempa pode ser utilizado se tiver sido congelado acidentalmente, durante um período inferior a 24 horas.

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

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

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Ristempa**

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

### **Qual o aspeto de Ristempa e conteúdo da embalagem**

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

Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia de vidro tipo I com uma agulha de aço inoxidável e proteção da agulha. As seringas estão disponíveis com protetor automático de agulha.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

**Fabricante:**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanda

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

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas  
Tel: +372 5125 501

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (1) 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Este folheto informativo foi revisto pela última vez em.**

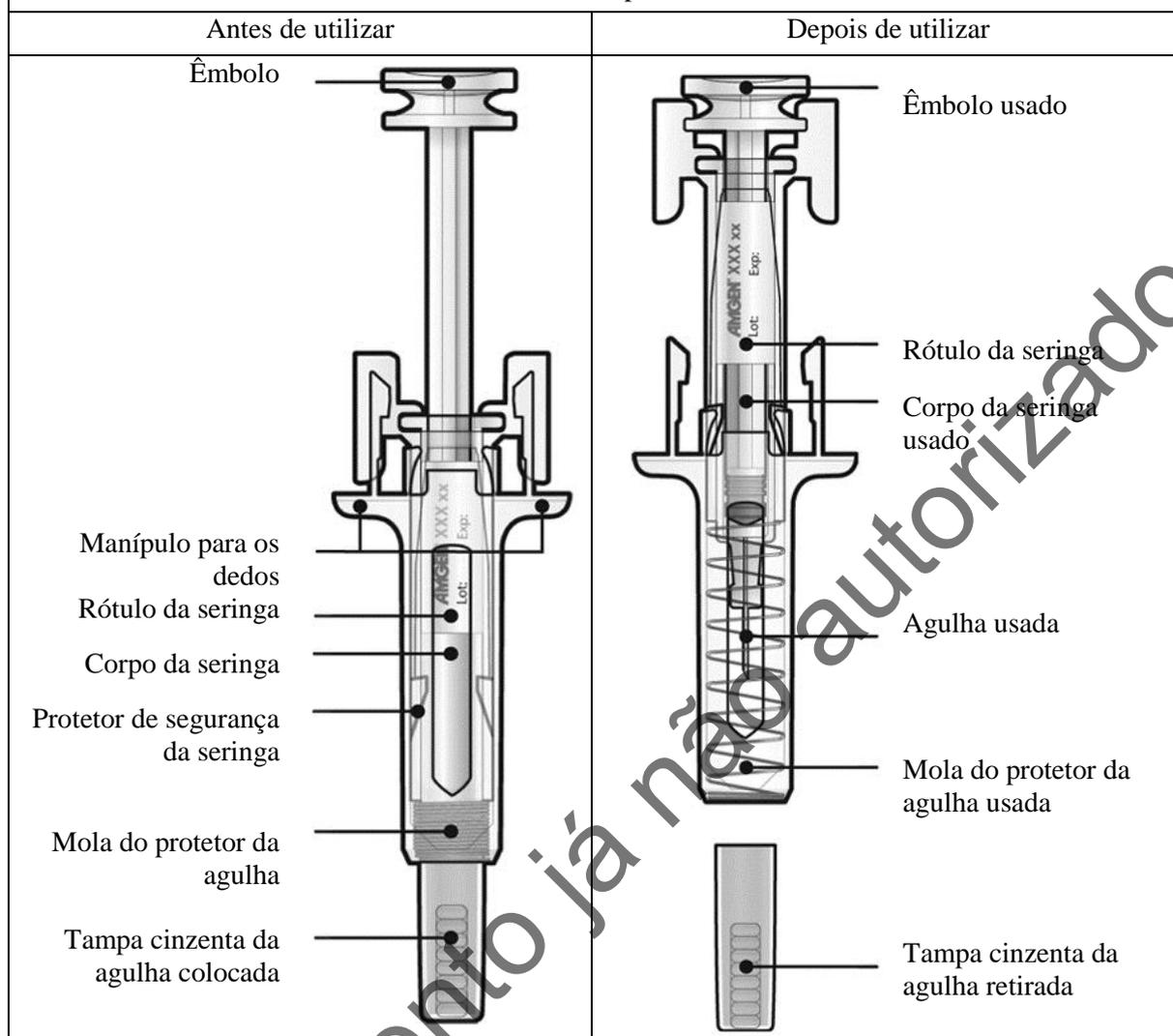
**Outras fontes de informação**

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



Medicamento já não autorizado

### Importante

**Antes de utilizar a seringa pré-cheia de Ristempa com protetor de agulha automático, leia esta informação importante:**

- 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 de saúde.
- Ristempa é administrado com uma injeção dada no tecido mesmo por baixo da pele (injeção subcutânea).
- Diga ao seu médico se tem alguma alergia ao latex. A tampa da seringa pré-cheia contem um derivado do latex e pode causar reações alérgicas graves.
- ✗ **Não** retire a tampa cinzenta da agulha até estar pronto para injetá-la.
- ✗ **Não** use a seringa pré-cheia se ela tiver caído numa superfície dura. Use uma nova seringa pré-cheia e telefone ao seu médico ou prestador de cuidados de saúde.
- ✗ **Não** tente ativar a seringa pré-cheia antes de injetar.
- ✗ **Não** tente remover o protetor de segurança da seringa 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 de saúde se tiver quaisquer questões.

### Passo 1: Preparação

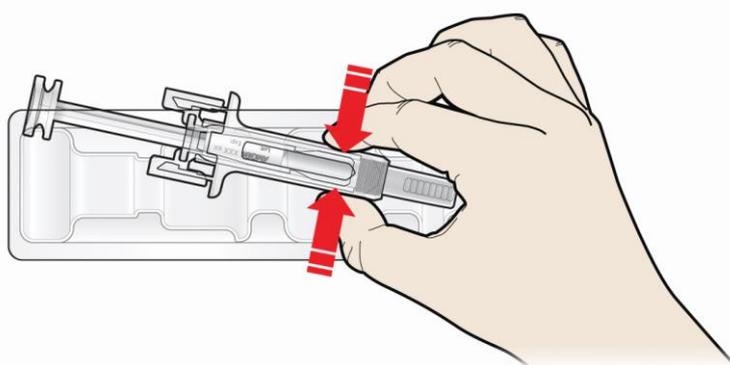
- A Retire a embalagem da seringa pré-cheia da caixa e reúna todos os utensílios necessários para a sua injeção: compressas embebidas em álcool, algodão ou gaze, contentor para compressas e objetos cortantes (não incluído).

Para uma injeção mais confortável, deixe a seringa pré-cheia à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de injetar. Lave bem as suas mãos com sabão e água.

Coloque a nova seringa-pré-cheia numa superfície limpa, bem iluminada 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
- ✗ **Mantenha as seringas pré-cheias fora da vista e do alcance das crianças**

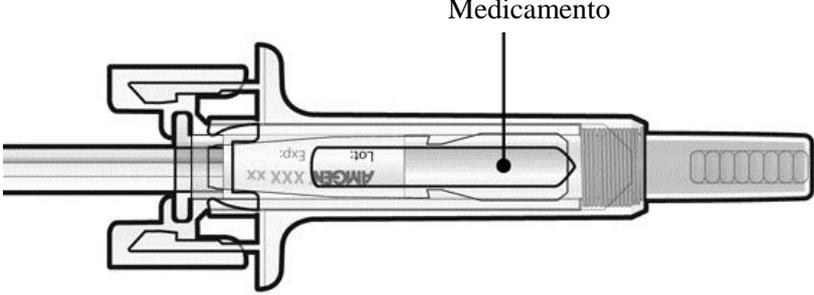
- B Abra a embalagem, retirando a cobertura. Segure no protetor de segurança da seringa para remover a seringa pré-cheia da embalagem.

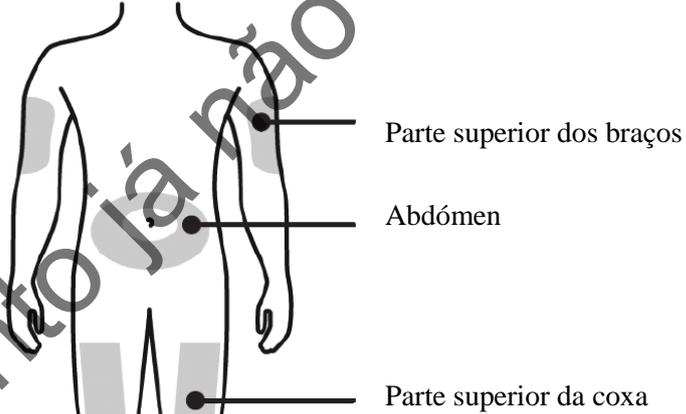


**Agarre aqui**

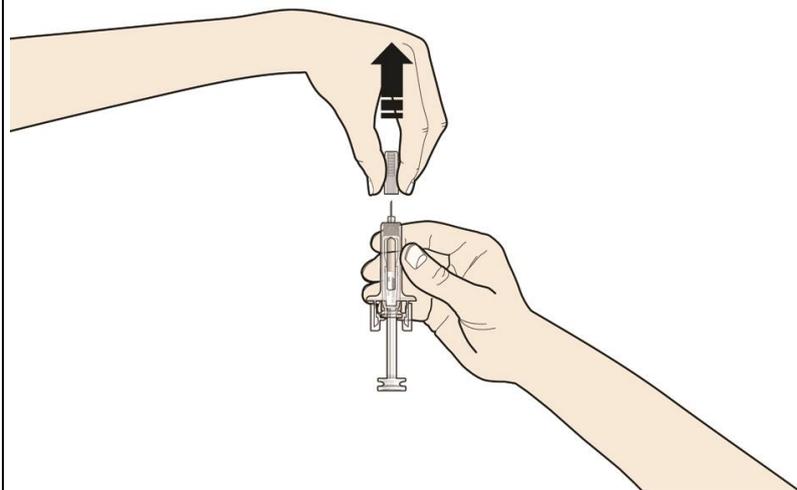
Por razões de segurança:

- ✗ **Não** agarre no êmbolo
- ✗ **Não** agarre na tampa cinzenta da agulha

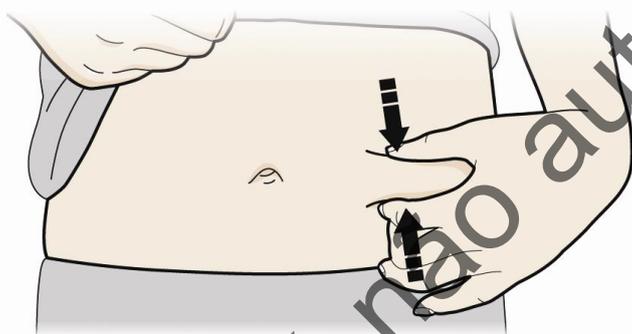
C	Inspeção o medicamento e a seringa pré-cheia.
	
<p><b>✗ Não utilize a seringa pré-cheia se:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O medicamento estiver turvo ou contiver partículas. Deve ser um líquido transparente e incolor.</li> <li>• Qualquer parte parecer rachada ou partida.</li> <li>• Faltar a tampa cinzenta da agulha ou não estiver colocada com segurança.</li> <li>• O prazo de validade impresso no rótulo já tiver ultrapassado o último dia do mês indicado.</li> </ul> <p>Em todas estas situações, telefone ao seu médico ou prestador de cuidados de saúde.</p>	

Passo 2: Prepare-se	
A	Lave bem as suas mãos. Prepare e limpe o seu local de injeção
	
<p><b>Pode utilizar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A parte superior da coxa</li> <li>• O abdómen, exceto a 5 cm (2-polegadas) da área à volta do seu umbigo</li> <li>• Área externa superior dos braços (apenas se outra pessoa estiver a dar-lhe a injeção.)</li> </ul> <p>Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool. Deixe a sua pele secar.</p> <p><b>✗ Não toque no local da injeção antes de injetar</b></p> <p><b>⚠ Não injete em áreas onde a pele se encontra macia, dorida, vermelha, ou rija. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.</b></p>	

B Cuidadosamente puxe a tampa cinzenta de uma só vez para fora e longe do seu corpo.



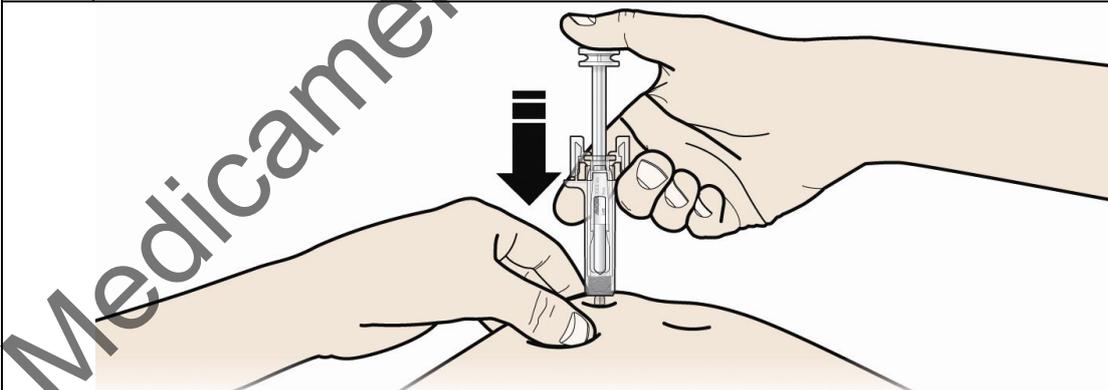
C Comprima o seu local de injeção para criar uma superfície firme.



É importante manter a pele comprimida quando injetar.

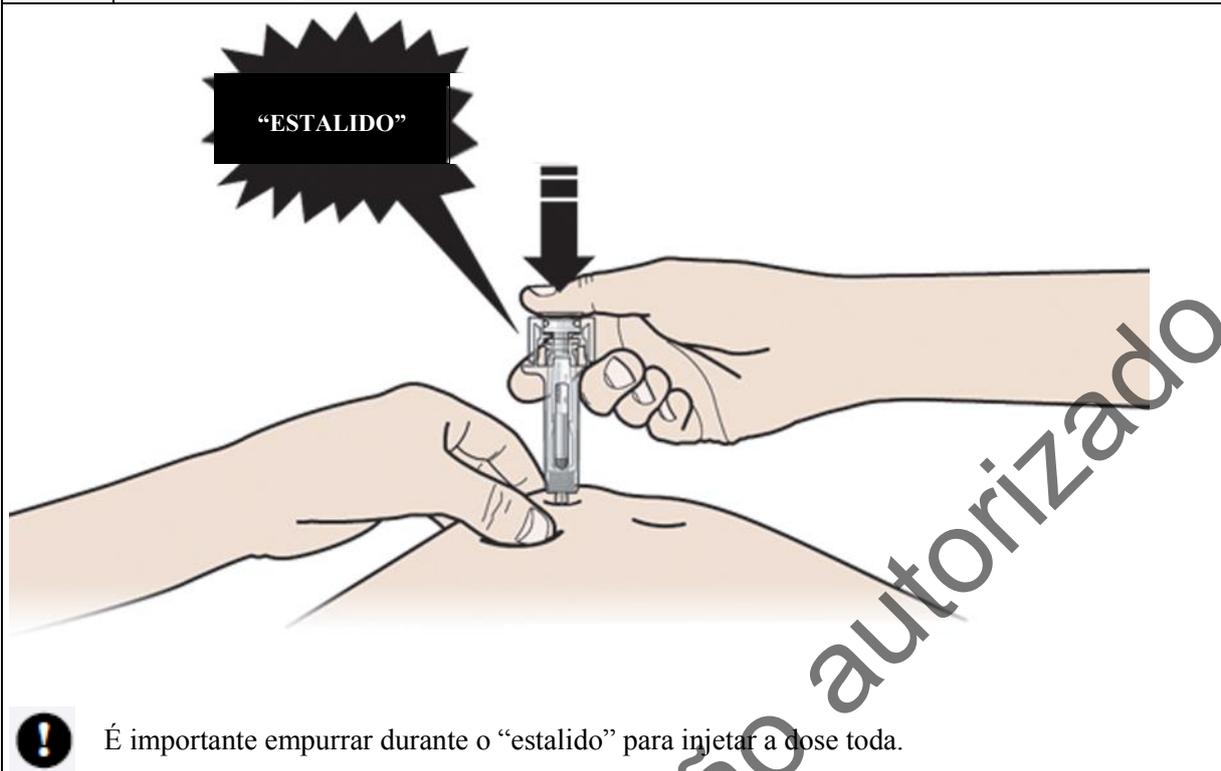
Passo 3: Injetar

A Segure a pele comprimida. **INSIRA** a agulha na pele.

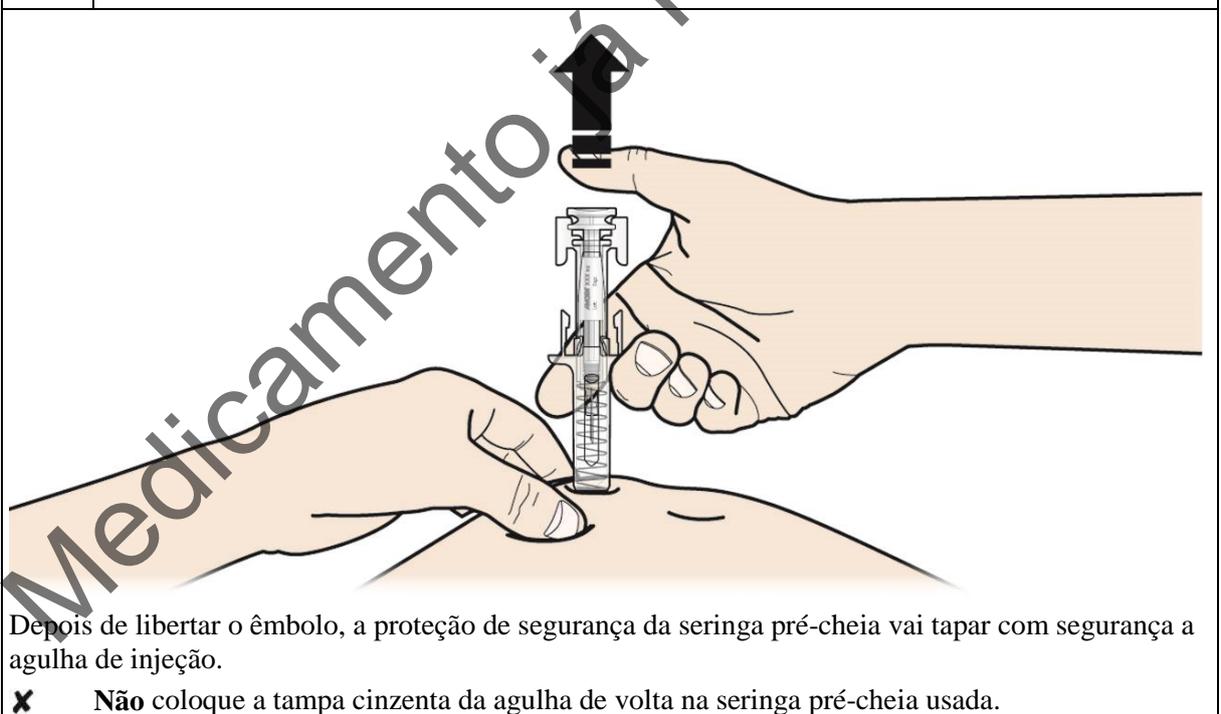


x Não toque na área da pele que foi limpa

B EMPURRE o êmbolo devagar e com uma pressão constante até sentir ou ouvir um “estalido”. Empurre até ao fim durante o estalido.



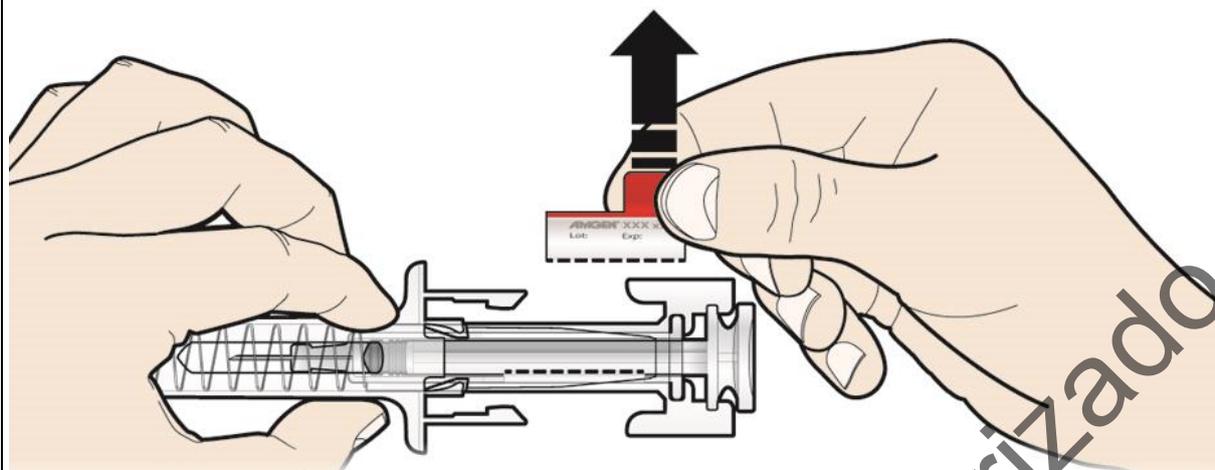
C LIBERTE o seu polegar. Depois RETIRE a seringa da pele.



**Apenas para Profissionais de saúde**

O nome comercial do produto administrado deve ser claramente registado no processo do doente.

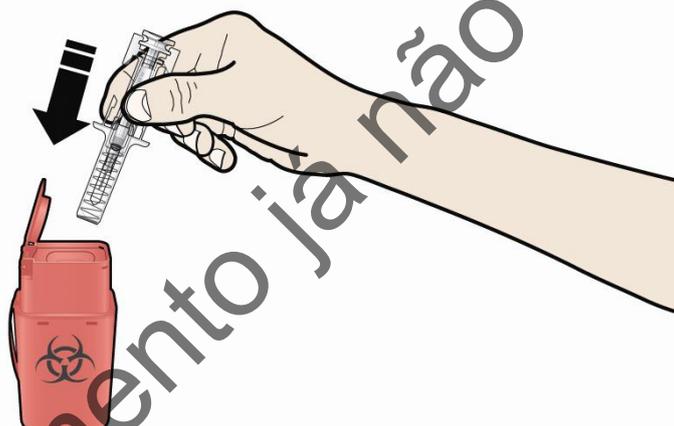
Remova e guarde o rótulo da seringa pré-cheia.



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 equipamentos num contentor para objetos cortantes.



Os medicamentos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

Mantenha a seringa e o contentor de objetos cortantes fora da vista e do alcance das crianças.

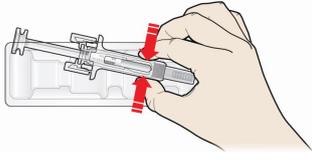
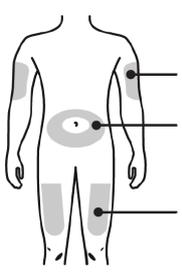
- ✗ Não reutilize a seringa pré-cheia
- ✗ Não recicle seringas pré-cheias ou deite-as fora no lixo doméstico

B Examine o local de injeção.

Se houver sangue, pressione com uma bola de algodão ou uma compressa de gaze no seu local de injeção. **Não** esfregue o local de injeção. Aplique um penso rápido se necessário.

Separador de inserção adicional:

Parte da frente – Guia de referência do Ristempa:

Guia de referência – Leia todas as instruções da embalagem antes de utilizar				
PORTUGUÊS	1	2	3	Lado 1
	 <p><b>Agarre aqui</b></p>	 <p>Parte superior do braço Abdômen Parte superior da coxa</p>		Vire para continuar...
	Abra a embalagem, retirando a cobertura. Agarre na proteção da seringa pré-cheia para retirar a seringa pré-cheia da embalagem.	Lave bem as mãos. Prepare e limpe o seu local de injeção.	Cuidadosamente puxe a tampa cinzenta da agulha de uma só vez para fora e longe do seu corpo.	

Parte de trás- Guia de referência do Ristempa:

PORTUGUÊS	4	5	6	7	Lado 2
		 <p><b>“ESTALIDO”</b></p>			Leia o outro lado primeiro
	Comprima e segure a pele. <b>INSIRA</b> a agulha na pele.	<b>EMPURRE</b> o êmbolo devagar e com uma pressão constante até sentir ou ouvir um “estalido”. Empurre até ao fim durante o estalido.	<b>LIBERTE</b> o seu polegar. Depois <b>RETIRE</b> a seringa da pele.	Deite fora a seringa pré-cheia usada e outros equipamentos num contentor para objetos cortantes.	