

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Stimufend 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Excipientes com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução injetável límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Stimufend 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 Stimufend por cada ciclo de quimioterapia dada, pelo menos, 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

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

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.

Modo de administração

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

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

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

A segurança e eficácia de pegfilgrastim não foram ainda investigadas em doentes com síndrome mielodisplásica, leucemia mielogénica crónica e em doentes com LMA secundária; 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 de LMA.

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

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

Acontecimentos adversos pulmonares

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

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

Glomerulonefrite

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

Síndrome de transudação capilar

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

Esplenomegalia e rutura do baço

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

Trombocitopenia e anemia

O tratamento isolado com pegfilgrastim não exclui a possibilidade de trombocitopenia e de anemia, uma vez que é mantida a dose completa de quimioterapia mielossupressiva no programa de prescrição. Recomenda-se a monitorização regular da contagem de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se especial cuidado aquando da administração em monoterapia ou em combinação com outros 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 pegfilgrastim a doentes com traço falciforme ou com anemia de células falciformes, devendo ser feita uma monitorização apropriada dos parâmetros clínicos e laboratoriais e ter atenção a uma possível associação deste medicamento com o aumento do volume do baço e com uma crise vaso-oclusiva.

Leucocitose

Observaram-se contagens de glóbulos brancos (CGB) iguais ou superiores a $100 \times 10^9/l$ em menos de 1% dos doentes que receberam pegfilgrastim. Não foram 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 terapêutica. Se a contagem de leucócitos exceder $50 \times 10^9/l$ depois do nadir esperado, este medicamento deve ser descontinuado imediatamente.

Hipersensibilidade

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

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 pode, 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 esperado para todos os biológicos, existem anticorpos de ligação; no entanto, até agora, estes não foram associados com atividade neutralizante.

Aortite

Foi notificada aortite após a administração de G-CSF em indivíduos saudáveis e em doentes com cancro. Os sintomas observados incluem febre, dor abdominal, mal-estar, dorsalgia 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 TC (Tomografia computadorizada) e geralmente resolvida após a retirada de G-CSF. Ver secção 4.8.

Outras advertências

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

A tampa 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.

Sorbitol

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

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 6 mg, 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, pegfilgrastim deve ser administrado, pelo menos, 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica. Em ensaios clínicos, foi administrado pegfilgrastim com segurança até 14 dias antes da quimioterapia. A administração concomitante de pegfilgrastim com agentes quimioterapêuticos não foi estudada em doentes. Em modelos animais, a administração concomitante de pegfilgrastim e de 5-fluorouracilo (5-FU) ou outros antimetabolitos demonstrou potencializar a mielossupressão.

Interações possíveis com outros fatores de estimulação hematopoiéticos e com citocinas não foram investigadas especificamente em estudos 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 pegfilgrastim não foram avaliadas em doentes que receberam quimioterapia associada com uma mielossupressão mais tardia, p. ex., nitrosoureas.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, angioedema, dispneia, eritema, afrontamentos e hipotensão ocorreram durante o período inicial ou subsequente ao tratamento com pegfilgrastim (pouco frequentes $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Podem ocorrer reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia em doentes a receber pegfilgrastim (pouco frequentes) (ver secção 4.4).

A Síndrome de Transudação Capilar, que pode colocar a vida em risco se o tratamento for atrasado, foi notificada pouco frequentemente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) em doentes com cancro submetidos a quimioterapia após a administração de G-CSF; ver secção 4.4 e secção abaixo “Descrição das reações adversas selecionadas”.

Esplenomegalia, geralmente assintomática, é pouco frequente.

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

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

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

Lista tabular das reações adversas

Os dados da tabela abaixo descrevem reações adversas notificadas em estudos clínicos e notificações espontâneas. A tabela está de acordo com a classificação do sistema de órgãos MedDRA. As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Síndrome mielodisplásica ¹ Leucemia mieloide aguda ¹	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitose ¹	Anemia de células falciformes com crises ² ; Esplenomegalia ² ; Rutura do baço ²	
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade; Anafilaxia	
Doenças do metabolismo e da nutrição			Aumentos da concentração do ácido úrico	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia ¹			
Vasculopatias			Síndrome de	Aortite

			Transudação Capilar ¹	
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			
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, dorsalgia, dor musculoesquelética, dor cervical)		
Doenças renais e urinárias			Glomerulonefrite ²	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Dor no local da injeção ¹ Dor torácica não-cardíaca	Reações no local da injeção ²	
Exames complementares de diagnóstico			Aumentos da desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina ¹ Aumento transitório da TFH nomeadamente ALT ou AST ¹	

¹Ver secção abaixo “Descrição das reações adversas selecionadas”

² Esta reação adversa foi identificada durante a vigilância na fase de pós-comercialização mas não foi observada em estudos clínicos em adultos, aleatorizados e controlados. A categoria da frequência foi estimada a partir de cálculos estatísticos baseados em 1 576 doentes a receber pegfilgrastim em nove estudos clínicos aleatorizados.

Descrição das reações adversas selecionadas

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

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

Reações no local da injeção, incluindo eritema no local da injeção (pouco frequente) e também dor no local da injeção (frequente) 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).

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

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

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

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 transudação capilar na fase pós-comercialização com o uso de G-CSF. 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 mcg/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

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

O fator de estimulação das colónias de granulócitos humano (G-CSF) é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos da medula óssea. O pegfilgrastim é um conjugado covalente do G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) com uma molécula única de polietilenoglicol (PEG) de 20 kd.

Pegfilgrastim é uma forma de filgrastim de duração prolongada devido à diminuição da depuração renal. Pegfilgrastim e filgrastim demonstraram ter mecanismos de ação idênticos causando, num espaço de 24 horas, um aumento marcado do número de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos e/ou linfócitos. Tal como com filgrastim, os neutrófilos produzidos em resposta ao pegfilgrastim apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocítica e 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 principais, 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 de pegfilgrastim, uma única vez por ciclo, reduziu a duração da neutropenia e da incidência da neutropenia febril de forma semelhante ao observado com as administrações diárias de filgrastim (mediana de 11 administrações diárias). Na ausência de tratamento de suporte com fator de crescimento, foi reportado que este regime resultou numa neutropenia de grau 4 com duração média de 5 a 7 dias e uma incidência de neutropenia febril de 30-40%. Num dos estudos (n = 157) em que se utilizou uma dose fixa de 6 mg de pegfilgrastim a duração média da neutropenia de grau 4 foi de 1,8 dias para o grupo de pegfilgrastim e de 1,6 dias no grupo do filgrastim (diferença 0,23 dias, IC 95%: -0,15; 0,63). Durante todo o estudo, a taxa de neutropenia febril foi de 13% nos doentes tratados com pegfilgrastim comparada com 20% nos doentes tratados com filgrastim (diferença 7%, IC 95%: -19%; 5%). Num segundo estudo (n = 310), em que se utilizou uma dose ajustada ao peso (100 mcg/kg), a duração média da neutropenia de grau 4 para o grupo com pegfilgrastim foi de 1,7 dias comparada com 1,8 dias no grupo com filgrastim (diferença 0,03 dias, IC 95%: -0,36; 0,30). A taxa global de neutropenia febril foi de 9% nos doentes tratados com pegfilgrastim e de 18% nos doentes tratados com filgrastim (diferença 9%, IC 95%: -16,8%; -1,1%).

Num estudo clínico, com dupla ocultação controlado com placebo em doentes com cancro da mama foi avaliado o efeito de pegfilgrastim sobre a incidência da neutropenia febril, após a administração de um regime de quimioterapia associado a uma taxa de neutropenia febril de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos). Novecentos e vinte e oito doentes foram aleatorizados para receber uma dose única de pegfilgrastim ou placebo aproximadamente 24 horas (dia 2) após quimioterapia em cada ciclo. A incidência da neutropenia febril foi inferior nos doentes aleatorizados para receber pegfilgrastim quando comparados com o grupo placebo (1% *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 pegfilgrastim quando comparado com o grupo placebo (1% *versus* 14%, p < 0,001; e 2% *versus* 10%, p < 0,001).

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

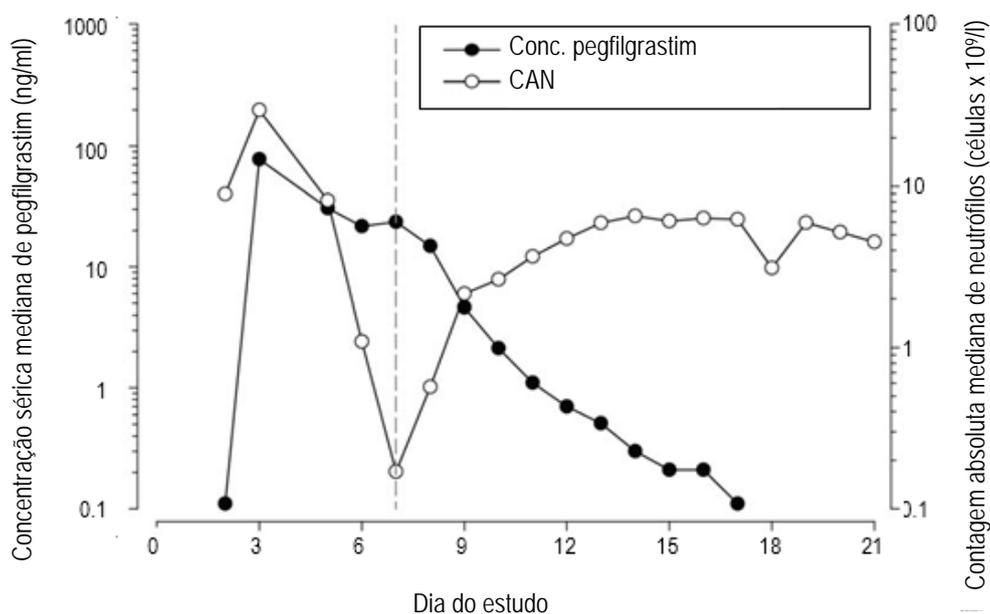
Num estudo de fase II (n = 37) aberto, multicêntrico, aleatorizado em doentes pediátricos com sarcoma, a receber 100 mcg/kg de pegfilgrastim após o ciclo I de quimioterapia com vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida (VAdriaC/IE), foi observada uma maior duração da neutropenia grave (neutrófilos 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

em crianças mais jovens de idades entre os 0-5 anos (75%) comparativamente com crianças mais velhas de idades entre os 6-11 anos e os 12-21 anos (70% e 33%, respetivamente) e adultos (ver secções 4.8 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após uma administração subcutânea única de pegfilgrastim, a concentração sérica máxima de pegfilgrastim ocorre entre as 16 e 120 horas após a administração e as concentrações séricas de pegfilgrastim mantêm-se durante o período de neutropenia após a quimioterapia mielossupressora. A eliminação de pegfilgrastim tem uma relação não linear com a dose; a depuração sérica do pegfilgrastim diminui com o aumento da dose. A eliminação de pegfilgrastim é atribuída a uma depuração mediada pelos precursores dos neutrófilos, que fica saturada com doses mais elevadas. Consistente com um mecanismo de depuração autorregulador, a concentração sérica de pegfilgrastim diminui rapidamente após o início da recuperação dos neutrófilos (ver figura 1).

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



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

Idosos

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

População pediátrica

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

estádio II-IV a fazerem 100 mcg/kg de pegfilgrastim após terminada a terapêutica com doxorubicina/docetaxel (ver secções 4.8 e 5.1).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos, obtidos a partir de estudos convencionais de toxicidade com doses repetidas, revelaram os efeitos farmacológicos esperados incluindo aumentos da contagem leucocitária, hiperplasia mieloide da medula óssea, hematopoiese extramedular e hipertrofia 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, pegfilgrastim causou toxicidade embriofetal (perda de embriões) em doses cumulativas de aproximadamente 4 vezes a dose recomendada para humanos, que não foram observados quando coelhas grávidas foram expostas à dose recomendada para humanos. Em estudos com ratos, demonstrou-se que pegfilgrastim pode atravessar a placenta. Estudos em ratos indicaram que o desempenho reprodutivo, a fertilidade, o ciclo do cio, dias entre o emparelhamento e o coito, e a sobrevivência intrauterina não foram afetados pelo pegfilgrastim administrado por via subcutânea. Desconhece-se qual é a importância destas observações para humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio
Sorbitol (E420)
Polissorbato 20
Ácido acético glacial
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

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

Não congelar.

Manter dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (vidro Tipo I), com um êmbolo de bromobutilo fluorotec, agulha de aço inoxidável, tampa de agulha e protetor automático de agulha.

A tampa 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.
Embalagem de uma seringa pré-cheia, em embalagem blister.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da utilização, a solução de Stimufend deve ser inspecionado visualmente para se assegurar que não contém partículas. Apenas deve administrar-se uma solução que seja límpida e incolor.

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

Permita que seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de utilizá-la.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

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

EU/1/22/1632/001

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies UK Ltd
Belasis Avenue
Billingham TS23 1LH
Reino Unido

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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Áustria

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**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Stimufend 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 de solução injetável.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio, sorbitol (E420), polissorbato 20, ácido acético glacial, água para preparações injetáveis.
Consulte o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Apenas para utilização única.

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.
Não utilizar se o selo estiver quebrado ou for inexistente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

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

EU/1/22/1632/001

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Stimufend

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 DE BLISTER PARA SERINGA COM PROTEÇÃO AUTOMÁTICA DA
AGULHA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Stimufend 6 mg injetável
pegfilgrastim

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via subcutânea
0,6 ml
1 dose unitária em seringa pré-cheia



EU/1/22/1632/001

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

RÓTULO DA SERINGA

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

Stimufend 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. OUTROS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Stimufend 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 indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos 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 Stimufend e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Stimufend
3. Como utilizar Stimufend
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Stimufend
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Stimufend e para que é utilizado

Stimufend 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.

Stimufend 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 Stimufend 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 Stimufend

Não utilize Stimufend

- se tem alergia a pegfilgrastim, filgrastim, ou a qualquer outro componente deste medicamento (lista completa na secção 6).

Advertências e precauções

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

- se tiver uma reação alérgica incluindo fraqueza, descida da pressão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face (anafilaxia), vermelhidão e afrontamentos, erupção na pele e áreas da pele com comichão.
- se tem uma alergia ao látex. A tampa da agulha da seringa pré-cheia contém um derivado do látex e pode causar reações alérgicas graves.
- 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 diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, abdómen inchado e sensação de enfartamento, e uma sensação geral de cansaço.

Estes podem ser sintomas de uma doença chamada de "Síndrome de Transudação Capilar", que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo. Ver secção 4.

- 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 raio-x aos pulmões alterado (infiltração pulmonar).
- se tem conhecimento de qualquer alteração na contagem das células sanguíneas (p. ex., aumento de glóbulos brancos ou anemia) ou diminuição de plaquetas no sangue, o que reduz a capacidade do seu sangue coagular (trombocitopenia). O seu médico pode querer monitorizá-lo mais de perto.
- se tem anemia de células falciformes. O seu médico pode monitorizar o seu estado mais de perto.
- se for um doente com cancro da mama ou do pulmão, Stimufend, 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 nódoas negras ou hemorragia.
- se manifestar sinais repentinos de alergia, tais como erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua ou doutras 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 Stimufend pode lesar pequenos filtros nos seus rins (glomerulonefrite).

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

Deve conversar com seu médico sobre os seus riscos de desenvolver doença hematológica maligna. Se desenvolver ou for propenso a desenvolver doença hematológica maligna, não deve utilizar Stimufend, 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 Stimufend

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

Gravidez e amamentação

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

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Stimufend não tem ou tem efeito desprezável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Stimufend contém sorbitol (E420) e acetato de sódio

Este medicamento contém 30 mg de sorbitol em cada dose de 6 mg, 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 tomar Stimufend

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

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é uma injeção subcutânea (injeção debaixo da 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.

Administrar a si próprio a injeção de Stimufend

O seu médico poderá decidir que é melhor para si administrar você mesmo a injeção de Stimufend. O seu médico ou enfermeiro demonstrarão como deve injetar Stimufend 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 Stimufend a si mesmo.

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

Se utilizar mais Stimufend do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar Stimufend

Se faz autoadministração e se se esqueceu de uma dose de Stimufend, 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 pode estar associado a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, abdómen inchado e sensação de enfartamento, e uma sensação geral de cansaço. Estes sintomas geralmente desenvolvem-se de uma forma rápida.

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

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

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

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

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

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

- reações do tipo alérgico, incluindo vermelhidão e afrontamentos, erupção na pele e comichão em áreas inchadas da pele.
- reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia (fraqueza, baixa da tensão arterial, dificuldade em respirar, inchaço da face).
- aumento do tamanho do baço.
- rutura do baço. Alguns casos de rutura do baço foram fatais. É importante que contacte imediatamente o seu médico se sentir dor na parte superior esquerda do seu abdómen ou dor tipo pontada no ombro esquerdo, já que estas dores podem refletir problemas com o seu baço.
- problemas respiratórios. Por favor, contacte o seu médico se tiver tosse, febre ou dificuldade em respirar.
- ocorreu Síndrome de Sweet (lesões dolorosas, inchadas, de cor violeta, nos membros e por vezes na face e pescoço, acompanhadas de febre) mas outros fatores poderão ter contribuído para esta ocorrência.
- casos de vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos na pele).
- lesões de pequenos filtros nos seus rins (glomerulonefrite).
- vermelhidão no local da injeção.
- tosse com sangue (hemoptise).
- doenças do sangue (síndrome mielodisplásica [SMD] ou leucemia mieloide aguda [LMA]).

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

- inflamação da aorta (grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), ver secção 2.
- hemorragia 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 Stimufend 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 Stimufend

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).

Stimufend pode ser exposto à temperatura ambiente (não acima dos 30°C) por um único período máximo de 72 horas. Stimufend deixado à temperatura ambiente por mais de 72 horas deve ser eliminado. Para todas as questões sobre armazenamento, pergunte ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia 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 Stimufend

- 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, ácido acético glacial e água para preparações injetáveis. Ver secção 2 “Stimufend contém sorbitol (E420) e acetato de sódio”.

Qual o aspeto de Stimufend e conteúdo da embalagem

Stimufend é uma solução injetável límpida, incolor acondicionada numa seringa pré-cheia (6 mg/0,6 ml). Cada embalagem contém uma seringa pré-cheia com uma agulha de aço inoxidável e tampa da agulha.

A seringa pré-cheia é fornecida com uma proteção automática da agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Alemanha

Fabricante

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

Este folheto 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 Stimufend (pegfilgrastim)

Dose única de seringa pré-cheia para injeção subcutânea.

Importante

Leia o folheto informativo para obter informações importantes sobre Stimufend antes de utilizar estas instruções de utilização.

Leia esta informação importante antes de utilizar a seringa pré-cheia de Stimufend.

Conservar as seringas pré-cheias de Stimufend

- Conservar Stimufend no frigorífico entre 2°C a 8°C.
- **Não** congelar.
- Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Deite fora (elimine) qualquer Stimufend que tenha sido deixado à temperatura ambiente, não acima dos 30°C, por mais de 72 horas.
- Manter a seringa pré-cheia de Stimufend longe do alcance das crianças.

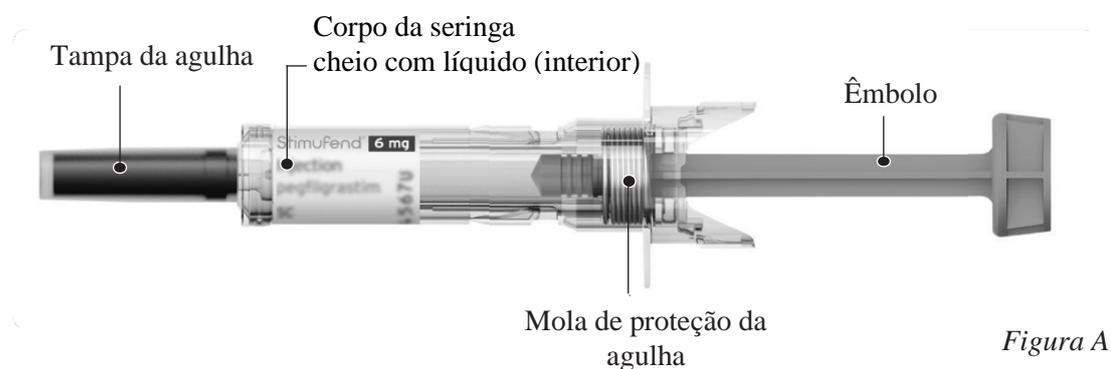
Utilizar a seringa pré-cheia

- É importante salientar que não deve tentar injetar Stimufend se, ou o seu prestador de cuidados de saúde, não tiver recebido formação do seu profissional de saúde.
- Não deve injetar Stimufend em crianças.
- Uma dose inferior a 6 mg/0,6 ml não pode ser medida com precisão usando a seringa pré-cheia de Stimufend.
- **Não** utilize uma seringa pré-cheia após o prazo de validade impresso no rótulo, pois pode causar doenças.
- **Não** agite a seringa pré-cheia.
- **Não** remova a tampa da agulha da seringa pré-cheia até que esteja pronto para injetar.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se a embalagem estiver aberta ou danificada.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura. A seringa pré-cheia pode estar partida mesmo que não veja a quebra. Utilize uma nova seringa pré-cheia.
- **Não** utilize Stimufend que tenha sido congelado ou exposto à luz solar direta.
- A tampa da agulha na seringa pré-cheia contém borracha natural seca (látex). Informe o seu profissional de saúde se for alérgico ao látex. Não deve utilizar a seringa pré-cheia de Stimufend se tiver alergia ao látex.
- A seringa pré-cheia de Stimufend tem uma proteção transparente da agulha que cobre a agulha após a conclusão da injeção.
- **Não** tente ativar a proteção transparente da agulha antes de injetar.
- **Não** insira os dedos na abertura da proteção transparente da agulha, pois a agulha pode feri-lo.
- **Não** tente reutilizar a seringa pré-cheia de Stimufend porque pode provocar uma infeção.

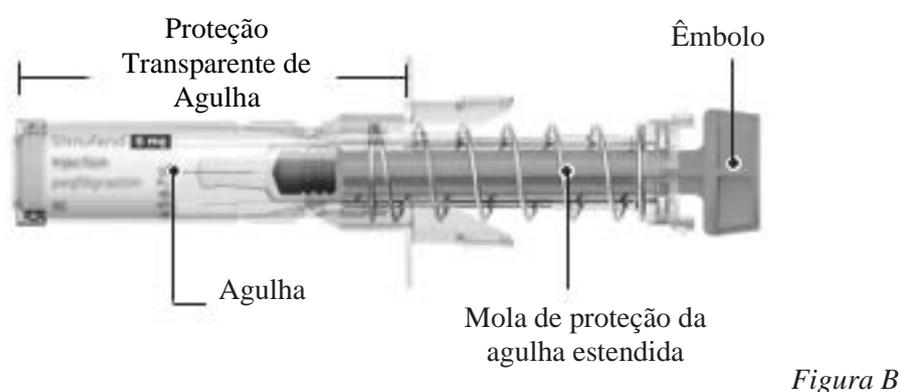
Contacte o seu profissional de saúde se tiver alguma dúvida.

Passo 1: Preparar a sua injeção

Antes da injeção



Após injeção completa (Proteção transparente da agulha bloqueada no local)



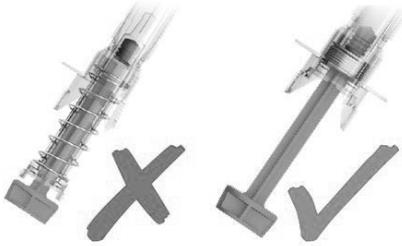
1.1 Preparar os seus materiais

- Prepare uma superfície limpa e plana, tal como uma mesa ou uma bancada, numa área bem iluminada.
- Também irá necessitar (não incluído) (Figura C):
 - 1 compressa embebida em álcool
 - 1 bola de algodão ou gaze, e
 - um recipiente para objetos cortantes.

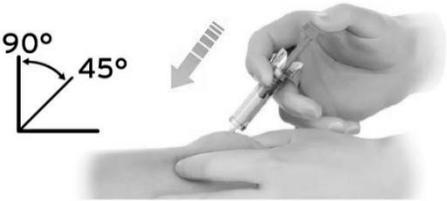


- Retire a caixa do frigorífico.
- Retire a embalagem de plástico selada da caixa.
- Coloque a embalagem de plástico com a seringa numa superfície limpa e plana.

<ul style="list-style-type: none"> • Deixe a seringa na embalagem de plástico à temperatura ambiente durante 30 minutos antes da injeção (Figura D). Injetar o medicamento frio pode ser doloroso. 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura D</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Não aqueça a seringa de nenhuma outra forma, tal como num micro-ondas, em água quente ou à luz solar direta. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Não remova a tampa da agulha enquanto deixa a seringa atingir a temperatura ambiente. 	
Passo 2: Lavar as suas mãos	
2.1 Lavar as suas mãos	
<ul style="list-style-type: none"> • Lave bem as suas mãos com água e sabão e seque-as com uma toalha limpa (Figura E). • A utilização de luvas não substitui a necessidade de lavar as mãos. 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura E</i></p>
Passo 3: Verificar a sua seringa	
3.1 Retirar a seringa pré-cheia da embalagem de plástico selada	
<ul style="list-style-type: none"> • Retire o selo da embalagem de plástico. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Coloque 2 dedos de cada lado, no meio da proteção transparente da agulha. Puxe a seringa para cima e para fora da embalagem (Figura F). <p>Não segure a seringa pré-cheia pelo êmbolo ou pela tampa da agulha. Se o fizer pode danificar a seringa ou ativar a proteção transparente da agulha.</p>	 <p style="text-align: center;"><i>Figura F</i></p>
3.2 Verificar a sua seringa	
<ul style="list-style-type: none"> • Verifique que a seringa pré-cheia, a proteção transparente da agulha e a tampa da agulha não estão partidas ou danificadas (Figura G). 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura G</i></p>

<ul style="list-style-type: none"> • Verifique que a tampa da agulha está encaixada de forma segura (Figura H). 	 <p><i>Figura H</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Verifique se a mola de proteção da agulha não está estendida (Figura I). 	 <p><i>Figura I</i></p>
<p>Não utilize a seringa pré-cheia se mostrar qualquer sinal de estar danificada. Se estiver danificada, deite fora a seringa no recipiente para objetos cortantes (ver Passo 6) e contacte imediatamente o seu profissional de saúde ou farmacêutico.</p>	
<p>3.3 Verificar o líquido</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Verifique o líquido através da janela transparente do rótulo para garantir que o medicamento está límpido, incolor, e isento de partículas e flocos (Figura J). 	 <p><i>Figura J</i></p>
<p>Não utilize a seringa pré-cheia se o medicamento estiver turvo ou descolorado ou contiver partículas ou flocos. Se assim for, deite fora a seringa no recipiente para objetos cortantes (ver Passo 6) e contacte imediatamente o seu profissional de saúde ou farmacêutico.</p>	
<p>3.4 Verificar o rótulo</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Verifique o rótulo da seringa para garantir que: 	
<ul style="list-style-type: none"> - O nome no rótulo diz Stimufend (Figura K). - O prazo de validade não expirou (Figura L). - A dosagem é 6 mg/0.6 ml 	 <p><i>Figura K</i></p>

<ul style="list-style-type: none"> • Não utilize a seringa pré-cheia se: • O nome no rótulo não for Stimufend. • O prazo de validade no rótulo tiver expirado • A dosagem não é 6 mg/0.6 ml 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura L</i></p>
<p>Se assim for, deite fora a seringa no recipiente para objetos cortantes (ver Passo 6) e contacte imediatamente o seu profissional de saúde ou farmacêutico.</p>	
<p>Passo 4: Preparar para injetar</p>	
<p>4.1 Escolher um local de injeção (Figura M)</p>	
<p>Pode utilizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parte superior das coxas, ou • Abdómen (baixo ventre) exceto a 5 cm da área à volta do umbigo. 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura M</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Se estiver a injetar noutra pessoa, pode utilizar a parte de trás do braço ou as áreas superiores das nádegas (Figura N). • Apenas injete nos locais identificados. 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura N</i></p>
<p>Não injete numa área que esteja inflamada (dorida), com hematoma, vermelha, dura, com cicatriz, ou onde tenha estrias ou tatuagens.</p>	
<p>Não injete através da sua roupa.</p>	
<p>4.2 Limpar o local de injeção</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Limpe a pele do seu local de injeção com uma compressa embebida em álcool. (Figura O). Deixe a pele secar. <p>Não volte a tocar no local de injeção antes de se injetar.</p>	 <p style="text-align: center;"><i>Figura O</i></p>
<p>Passo 5: Injetar o medicamento</p>	
<p>5.1 Remover a tampa da agulha</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Segure a seringa pela proteção de agulha transparente. • Utilize a outra mão para remover a tampa da agulha puxando a tampa para fora (Figura P). • Deite fora a tampa da agulha no recipiente para objetos cortantes. 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura P</i></p>
<p>Não toque na agulha nem a deixe tocar em qualquer superfície após a remoção da tampa da agulha.</p>	
<p>5.2 Fazer uma prega na pele</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Belisque suavemente a pele no local onde pretende injetar (sem apertar ou tocar na área limpa) para evitar injetar num músculo (Figura Q). 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura Q</i></p>
<p>5.3 Inserir a agulha</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Segure na seringa com a outra mão como um lápis • Insira rapidamente a agulha diretamente na pele num ângulo entre 45 ° e 90 ° (Figura R). 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura R</i></p>
<p>5.4 Injetar</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Utilize o seu polegar para empurrar lentamente o êmbolo até ao fim para injetar a dose completa (Figura S). 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura S</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • O êmbolo deve ser empurrado totalmente para baixo para garantir que a dose total foi injetada (Figura T). • Segure firmemente a seringa sem a mover. 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura T</i></p>
<p>Não remova a agulha da pele quando o êmbolo chega ao fim.</p>	
<p>5.5 Terminar a injeção</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Liberte o seu polegar lentamente para cima. Isto irá permitir que a agulha recolha para dentro da proteção de agulha transparente e que cubra por inteiro a agulha (Figura U). 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura U</i></p>
<p>Importante: Contacte imediatamente o seu profissional de saúde ou farmacêutico se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não injetou a dose total, ou se • a proteção de agulha transparente não ativou depois da injeção. <p>Injetar uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar ou atrasar o seu tratamento.</p>	
<p>Não reutilize a seringa em caso de injeção parcial.</p>	
<p>Não tente voltar a colocar a tampa na agulha pois pode levar a uma lesão por picada de agulha.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Se existir sangue ou líquido no local de injeção, pressione gentilmente uma bola de algodão ou uma gaze na pele (Figura V). Pode utilizar um penso rápido se necessário. 	 <p style="text-align: center;"><i>Figura V</i></p>
<p>Não esfregue o local de injeção.</p>	
<p>Passo 6: Eliminar a sua seringa pré-cheia</p>	
<p>6.1 Coloque as seringas pré-cheias já usadas num recipiente para objetos cortantes logo após a utilização (Figura W).</p> <p>Não deite fora (elimine) as seringas pré-cheias no seu lixo doméstico.</p>	 <p style="text-align: center;"><i>Figura W</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Se não tiver um recipiente para objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico desde que: <ul style="list-style-type: none"> - seja feito de plástico resistente; - possa ser fechado com um encaixe justo, uma tampa resistente a punções; que impeça os objetos cortantes de saírem, - fique na vertical e seja estável durante a utilização, - resistente a fugas e - rotulado adequadamente para alertar dos resíduos perigosos dentro do recipiente. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Quando o seu recipiente para objetos cortantes estiver quase cheio, deverá seguir as suas orientações locais para a correta eliminação do recipiente para objetos cortantes. Pode haver legislação local acerca de como eliminar agulhas e seringas usadas. 	
<p>Não elimine o seu recipiente para objetos cortantes usado no seu lixo doméstico a não ser que as orientações locais o permitam.</p>	
<p>Não recicle o seu recipiente para objetos cortantes.</p>	