

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

UDENYCA 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 o conteúdo proteico, a concentração é de 10 mg/ml**.

*A substância ativa é um conjugado covalente de filgrastim produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante 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 com efeito conhecido

Cada seringa pré-cheia contém 30 mg de sorbitol.

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 síndrome mielodisplásica).

4.2 Posologia e modo de administração

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

População pediátrica

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

Doentes com compromisso renal

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

Modo de administração

Pegfilgrastim é injetado subcutaneamente. As injeções devem ser dadas 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.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

O 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 leucemia mieloide aguda (LMA) secundária, pelo que não deve ser administrado nestes doentes. Deve ter-se especial cuidado na distinção de um diagnóstico de transformação blástica de leucemia mieloide aguda e de uma leucemia mieloide aguda.

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.

A segurança e eficácia de pegfilgrastim para a mobilização de células progenitoras sanguíneas em doentes ou dadores saudáveis não foram adequadamente avaliadas.

A atividade hematopoiética aumentada da medula óssea em resposta à terapêutica com fator de crescimento foi associada com resultados imagiológicos positivos transitórios da medula. Tal deve ser tido em conta na interpretação de resultados imagiológicos da medula.

Reações adversas pulmonares

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

O aparecimento de sinais pulmonares tais como tosse, febre e dispneia em associação com sinais radiológicos de infiltração pulmonar e de deterioração da função pulmonar, concomitantemente com o aumento do número de neutrófilos, podem ser sinais preliminares indicativos da Síndrome de Dificuldade Respiratória 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 ou 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).

Aortite

Foi notificada aortite após a administração de G-CSF em indivíduos saudáveis e em doentes com cancro. Os sintomas incluíam febre, dor abdominal, mal-estar, dor lombar e aumento de marcadores inflamatórios (ex.: proteína C-reativa e contagem de glóbulos brancos). Na maior parte dos casos, a aortite foi diagnosticada por TAC e geralmente resolvida após retirada do G-CSF (ver também secção 4.8).

Esplenomegalia e rutura do baço

Após a administração de pegfilgrastim foram notificados casos pouco frequentes mas geralmente assintomáticos de esplenomegalia e casos pouco frequentes 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.

Anemia de células falciformes

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

Leucocitose

Observaram-se contagens de glóbulos brancos (CGB) iguais ou superiores a $100 \times 10^9/l$ em menos de 1% dos doentes que receberam pegfilgrastim. Não foram 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 deve, jamais, ser reiniciado nesse doente.

Imunogenicidade

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

Excipientes

Pegfilgrastim contém sorbitol. Este medicamento não deve ser tomado por/administrado a doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF).

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica, 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 potenciar a mielosupressão.

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

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

A segurança e eficácia de 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 ensaios clínicos não indicaram a existência de interações de pegfilgrastim com qualquer outro medicamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de pegfilgrastim em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). UDENYCA 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 UDENYCA tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de UDENYCA 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) e dor musculoesquelética (frequente). Em termos de gravidade, a dor óssea foi na generalidade ligeira a moderada, passageira e, na maioria dos doentes pôde ser controlada com os analgésicos convencionais.

Reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, angiedema, dispneia, eritema, afrontamentos e hipotensão ocorreram durante o período inicial ou subsequente ao tratamento com pegfilgrastim (pouco frequentes). 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 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”.

Aortite [frequência rara] (ver secção 4.4).

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 síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), que podem ser fatais (ver secção 4.4).

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

Lista tabular das reações adversas

Os dados da tabela abaixo descrevem reações adversas notificadas em ensaios clínicos e notificações espontâneas. As reações adversas são ordenadas por cabeçalho de frequência utilizando a convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muitas raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas				Muito raras
	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitose ¹	Crises de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Rutura do baço ²		
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade; Anafilaxia		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Aumentos da concentração do ácido úrico		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia ¹				
Vasculopatias			Síndrome de Transudação Capilar ¹	Aortite ²	
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 ²	
Doenças gastrointestinais	Náuseas ¹				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Síndrome de Sweet (dermatose 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		

¹ Ver secção abaixo “Descrição das reações adversas selecionadas”

² Esta reação adversa foi identificada durante a vigilância na fase de pós-comercialização mas não foi observada em ensaios clínicos em adultos, aleatorizados e controlados. A categoria da frequência foi

estimada a partir de cálculos estatísticos baseados em 1.576 doentes a receber pegfilgrastim em nove ensaios clínicos aleatorizados.

Descrição das reações adversas selecionadas

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

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

Reações no local da injeção, incluindo eritema no local da injeção (pouco frequente) e também dor no local da injeção (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 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 transudação capilar na fase pós-comercialização com o uso de G-CSF. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplos medicamentos de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

População pediátrica

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Foram administradas por via subcutânea doses únicas de 300 $\mu g/kg$ 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 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-met-Hu-G-CSF) com uma molécula única de polietilenoglicol (PEG) de 20 kd. Pegfilgrastim permite prolongar a ação de filgrastim devido à diminuição da depuração renal. Pegfilgrastim e filgrastim demonstraram ter mecanismos de ação idênticos causando, num espaço de 24 horas, um aumento marcado do número de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos e/ou linfócitos. Tal como com filgrastim, os neutrófilos produzidos em resposta ao pegfilgrastim apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocítica e quimiotáxica. Tal como com outros fatores de crescimento hematopoiéticos, o G-CSF demonstrou *in vitro* possuir propriedades estimuladoras das células endoteliais humanas. O G-CSF pode promover o crescimento de células mieloides, incluindo células malignas, *in vitro* e podem observar-se efeitos similares em algumas células não mieloides *in vitro*.

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

Num estudo clínico, com dupla ocultação controlado com placebo em doentes com cancro da mama foi avaliado o efeito de pegfilgrastim sobre a incidência da neutropenia febril, após a administração de um regime de quimioterapia associado a uma taxa de neutropenia febril de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos). Novecentos e vinte e oito doentes foram aleatorizados para receber uma dose única de pegfilgrastim ou placebo aproximadamente 24 horas (Dia 2) após quimioterapia em cada ciclo. A incidência da neutropenia febril foi inferior nos doentes aleatorizados para receber pegfilgrastim quando comparados com o grupo placebo (1% contra 17%, p < 0,001). A incidência de hospitalizações e do uso de fármacos anti-infecciosos 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).

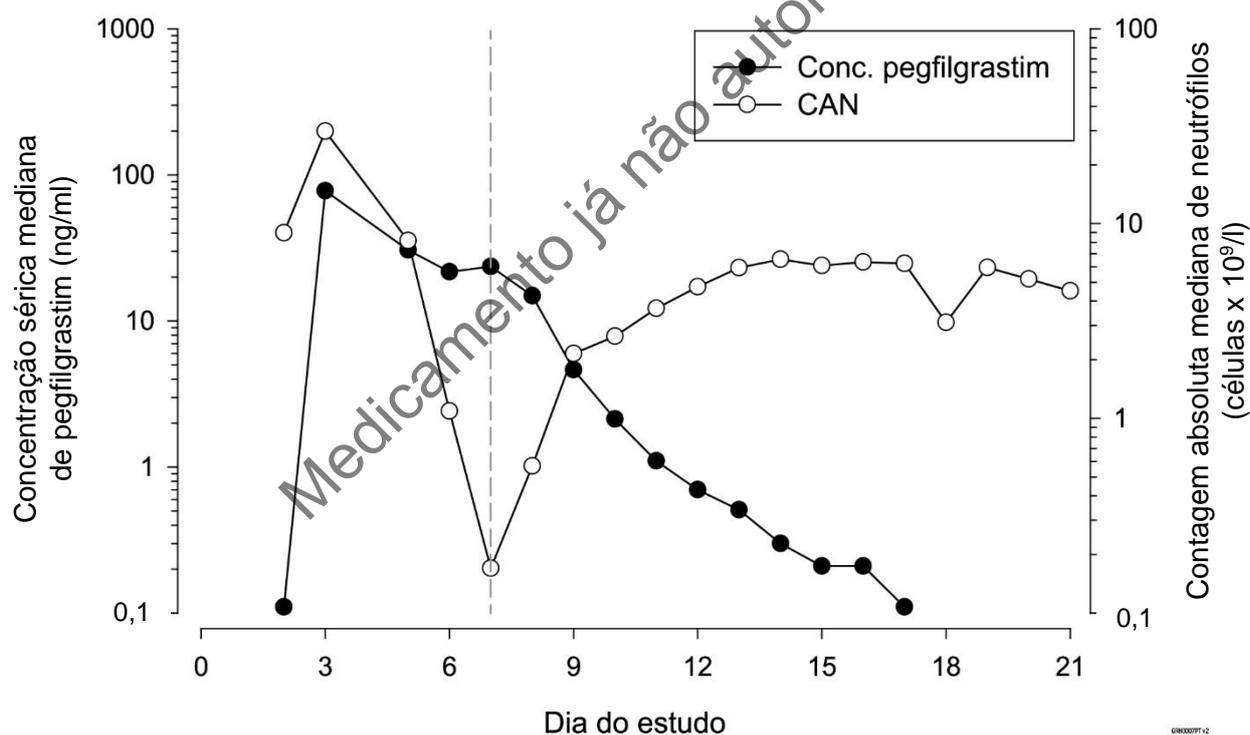
Num estudo de fase II (n = 37) aberto, multicêntrico, aleatorizado em doentes pediátricos com sarcoma, a receber 100 µg /kg de pegfilgrastim após o ciclo I de quimioterapia com vincristina,

doxorubicina e ciclofosfamida (VAdriaC/IE), foi observada uma maior duração da neutropenia grave (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9$) 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 de pegfilgrastim ocorre entre as 16 e 120 horas após a administração e as concentrações séricas de pegfilgrastim mantêm-se durante o período de neutropenia após a quimioterapia mielossupressora. A eliminação de pegfilgrastim tem uma relação não linear com a dose; a depuração sérica do pegfilgrastim diminui com o aumento da dose. A eliminação de pegfilgrastim é atribuída a uma depuração mediada pelos precursores dos neutrófilos, que fica saturada com doses mais elevadas. Consistente com um mecanismo de depuração autorregulador, a concentração sérica de pegfilgrastim diminui rapidamente após o início da recuperação dos neutrófilos (ver Figura 1).

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



Devido ao mecanismo de depuração mediada pelos neutrófilos, não se espera que a farmacocinética de pegfilgrastim seja afetada por compromisso renal ou hepático. Num ensaio clínico aberto com dose única (n = 31), os vários estadios 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 µg/kg de pegfilgrastim após terminada a quimioterapia com VAdria/IE. O grupo com menor idade (0-5 anos) teve uma exposição mediana mais elevada ao pegfilgrastim (AUC) (\pm Desvio Padrão) ($47,9 \pm 22,5$ µg·hr/ml) do que as crianças mais velhas de idades entre 6-11 anos e entre 12-21 anos ($22,0 \pm 13,1$ µg·hr/ml e $29,3 \pm 23,2$ µg·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 µg /kg de pegfilgrastim após terminada a terapêutica com doxorubicina/docetaxel (ver secções 4.8 e 5.1).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio tri-hidrato (para ajuste do pH)

Ácido acético (para ajuste do pH)

Sorbitol (E420)

Polissorbato 20

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia, com rolha revestida de borracha de bromobutilo e uma agulha de aço inoxidável com protetor automático de agulha.

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

Dimensão da embalagem: Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia com um protetor automático de agulha em embalagem blister num tabuleiro de plástico.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Alemanha
Tel.: +49 (0) 5161 9890 0
Fax: +49 (0) 5161 9890 18
Correio eletrónico: EUAgent@eraconsulting.com

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

EU/1/18/1303/001

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

Data da primeira autorização: 21 de setembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

KBI Biopharma, Inc.
2500 Central Avenue
Boulder
Colorado
80301
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

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 4.2.1).

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

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

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

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

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

UDENYCA 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegfilgrastim

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

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

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 (0,6 ml).

1 seringa pré-cheia para administração única com protetor automático de agulha .

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Importante: leia o folheto informativo antes de utilizar/manipular a seringa pré-cheia.
Para via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Evitar uma agitação vigorosa.

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

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Alemanha

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

EU/1/18/1303/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

UDENYCA

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

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

RÓTULO DO TABULEIRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

UDENYCA 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegfilgrastim

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Alemanha

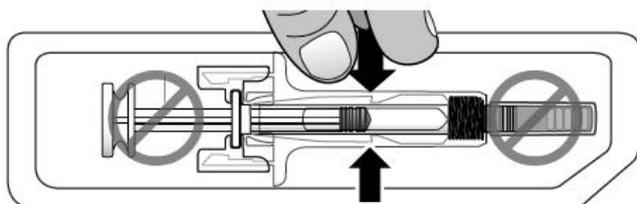
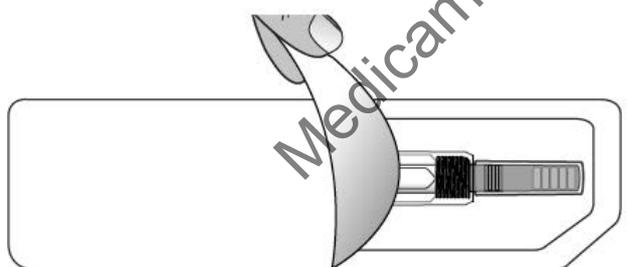
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



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

RÓTULO DA SERINGA

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

UDENYCA 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. OUTROS

ERA, GmbH – Alemanha

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

UDENYCA 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. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é UDENYCA e para que é utilizado

UDENYCA contém a substância ativa pegfilgrastim. O pegfilgrastim é uma proteína produzida por biotecnologia numa bactéria chamada *E. coli* seguida de conjugação com polietilenoglicol (PEG). Pertence a um grupo de proteínas denominadas citocinas. A parte proteica é muito semelhante a uma proteína natural produzida pelo nosso próprio corpo.

O medicamento é utilizado para reduzir a duração da contagem baixa de glóbulos brancos (neutropenia) e a ocorrência de contagem baixa de glóbulos brancos com febre (neutropenia febril) 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 UDENYCA 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 UDENYCA

Não utilize UDENYCA

- se tem alergia a pegfilgrastim, filgrastim, ou a qualquer outro componente deste medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar UDENYCA 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 pele com comichão
- tiver tosse, febre e dificuldade em respirar. Isso pode ser um sinal de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA)
- tiver qualquer um ou uma combinação dos seguintes efeitos secundários:
 - edema ou inchaço, que pode estar associado a diminuição da frequência urinária, dificuldade em respirar, abdómen inchado e sensação de enfartamento, e uma sensação geral de cansaço

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

- tem dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor em pontada no ombro. Este pode ser um sinal de um problema com o seu baço (esplenomegalia)
- teve recentemente uma infeção pulmonar grave (pneumonia), líquido nos pulmões (edema pulmonar), inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial) ou raio-x aos pulmões alterado (infiltração pulmonar)
- tem conhecimento de qualquer alteração na contagem das células sanguíneas (p. ex., aumento de glóbulos brancos ou anemia) ou diminuição de plaquetas no sangue, o que reduz a capacidade do seu sangue coagular (trombocitopenia). O seu médico pode querer monitorizá-lo mais de perto
- tem anemia de células falciformes. O seu médico pode monitorizar o seu estado mais de perto
- sentir sinais repentinos de alergia, tais como erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua ou outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldades respiratórias. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave
- foi comunicada inflamação da aorta (o vaso sanguíneo de grande calibre que transporta o sangue do coração para o organismo) em casos raros, em doentes 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 UDENYCA pode lesar pequenos filtros nos seus rins (glomerulonefrite).

Foram notificadas reações cutâneas graves (síndrome de Stevens-Johnson) associadas à utilização de UDENYCA. Se tiver algum dos sintomas descritos na secção 4, deve interromper a utilização de UDENYCA 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 UDENYCA, a menos que seja indicado pelo seu médico.

Perda de resposta ao pegfilgrastim

Caso tenha uma perda de resposta ou diminuição 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 UDENYCA

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. UDENYCA não foi testado em mulheres grávidas. É importante que informe o seu médico se:

- está grávida
- pensa estar grávida

- planeia engravidar

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

UDENYCA contém sorbitol (E420) e acetato de sódio

UDENYCA contém sorbitol (um tipo de açúcar). Sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe tiver dito que tem (ou o seu filho) uma intolerância a alguns açúcares ou se tiver sido diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara na qual o organismo da pessoa não consegue decompor a frutose, fale com o seu médico antes de tomar ou receber (ou o seu filho) este medicamento.

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

3. Como utilizar UDENYCA

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

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

Dose

A dose habitual é uma injeção subcutânea (injeção sob a pele) de 6 mg utilizando uma seringa pré-cheia. A injeção deve ser administrada pelo menos 24 horas após a sua última dose de quimioterapia, no final de cada ciclo de quimioterapia.

Não agite vigorosamente UDENYCA, uma vez que a atividade do medicamento pode ser afetada.

Administrar a si próprio a injeção de UDENYCA

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

Se utilizar mais UDENYCA do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar UDENYCA

Se se esqueceu de uma dose de UDENYCA, 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, 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 chamada de "Síndrome de Transudação Capilar", que faz com que o sangue saia dos pequenos vasos sanguíneos para o seu corpo e que precisa de cuidados médicos urgentes.

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

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

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

- dor no local de injeção.
- dores generalizadas e dores nas articulações e músculos.
- 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 secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

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

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- Inflamação da aorta (o grande vaso sanguíneo que transporta sangue do coração para o corpo), ver secção 2
- Sangramento 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 UDENYCA se tiver algum destes sintomas e contacte o seu médico ou procure imediatamente cuidados médicos. Ver secção 2.

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 UDENYCA

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 UDENYCA do frigorífico e mantê-lo à temperatura ambiente (não acima dos 30 °C) por um período não superior a 72 horas. Quando uma seringa é retirada do frigorífico e atinge a temperatura ambiente (não acima dos 30 °C), deve ser utilizada dentro das 72 horas seguintes ou deve ser eliminada.

Não congelar. UDENYCA 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 UDENYCA

- 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 ácido acético e acetato de sódio (para ajuste do pH), sorbitol (E420), polissorbato 20 e água para preparações injetáveis. Ver secção 2.

Qual o aspeto de UDENYCA e conteúdo da embalagem

UDENYCA 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 com uma agulha de aço inoxidável e proteção da agulha.

As seringas são fornecidas com um protetor automático de agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Alemanha

Tel.: +49 (0) 5161 9890 0
Fax: +49 (0) 5161 9890 18
Correio eletrónico: EUAgent@eraconsulting.com

Fabricante

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

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>

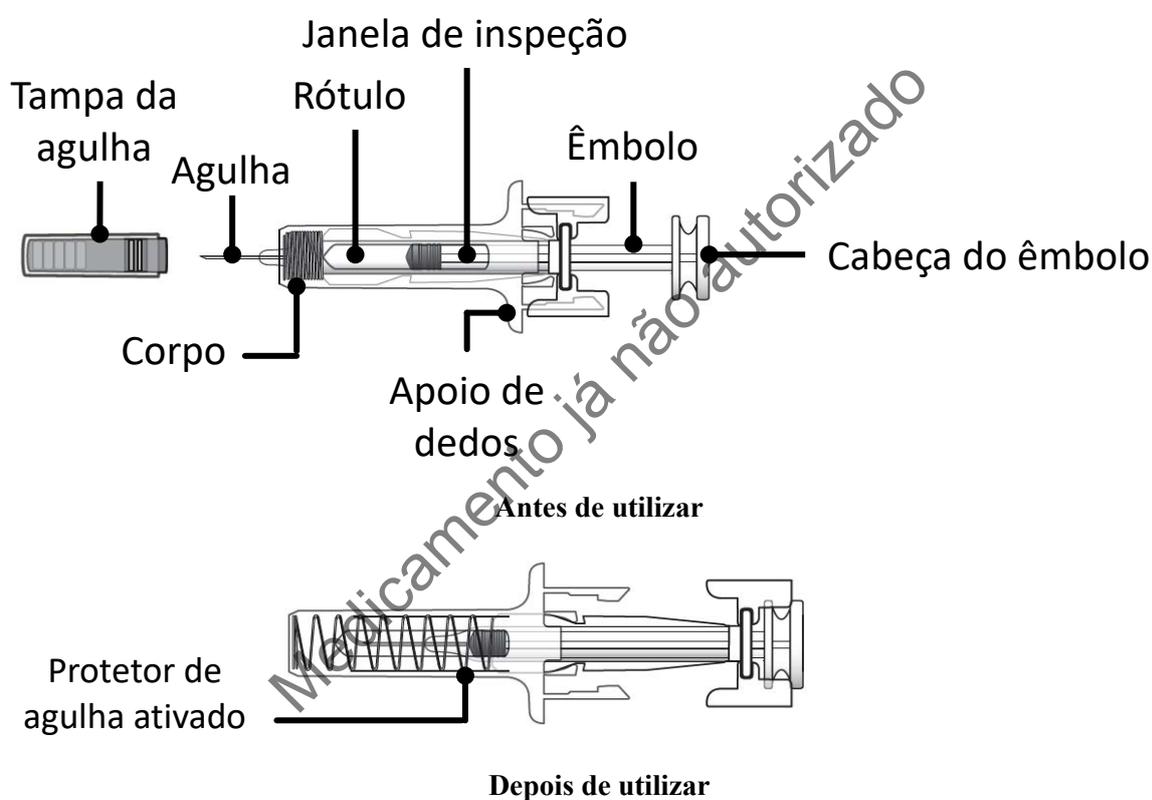
Medicamento já não autorizado

Instruções de uso

Esta secção contém informação sobre como deve injetar UDENYCA 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.

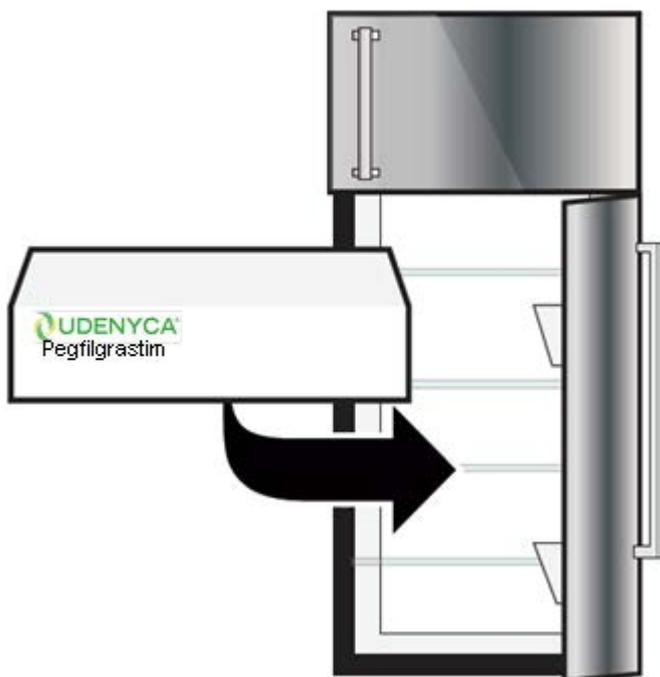
Acerca desta seringa pré-cheia com protetor automático de agulha

- É importante que leias as instruções antes de utilizar a seringa a fim de perceber como se administra a injeção.
- Este medicamento apresenta-se numa seringa de segurança pré-cheia de administração única que contém uma dose única. A seringa deve ser eliminada após dada a injeção.
- A seringa tem um protetor automático da agulha que cobre a agulha após a administração do medicamento e é concebido para prevenir ferimentos por picada de agulha..



Informação sobre conservação

- Conservar as seringas pré-cheias no frigorífico entre 2 °C e 8 °C dentro da sua embalagem original.



NÃO congelar nem agitar a seringa pré-cheia. Se congelada, deixar descongelar no frigorífico antes da administração. Eliminar a seringa se tiver sido congelada mais do que uma vez.

- Conservar a seringa pré-cheia na sua embalagem original para a proteger da luz até estar preparado para usá-la.

NÃO utilizar a seringa pré-cheia se tiver sido deixada fora à temperatura ambiente mais do que 72 horas.

NÃO agitar a seringa pré-cheia. Se agitada vigorosamente, a solução poderá ter um aspeto espumoso e não deve ser usada.

NÃO use este medicamento se for:

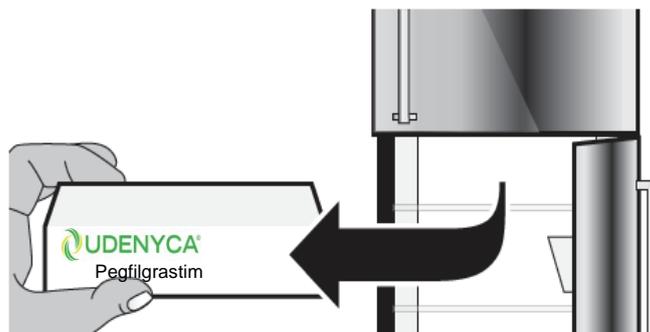
- Alérgico ao pegfilgrastim ou a qualquer outro dos seus componentes.

Preparar a injeção

1 Remover a embalagem do frigorífico e verificar o prazo de validade.

A: Remova a embalagem do frigorífico e verifique o prazo de validade impresso na embalagem. (ver Figura 1).

NÃO utilize se o prazo de validade tiver sido ultrapassado. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.



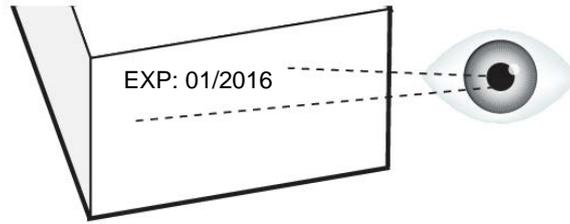


FIGURA 1

B: Abra a embalagem e remova o tabuleiro selado da seringa (ver Figura 2).

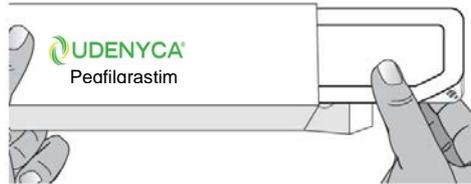


FIGURA 2

2 Deixar que o medicamento atinja a temperatura ambiente e reunir o material necessário.

A: Coloque o tabuleiro selado da seringa numa superfície plana e limpa e deixe-o à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos (ver Figura 3).



FIGURA 3

NÃO tente aquecer a seringa de qualquer outra forma, como micro-ondas, água quente ou luz solar direta.

B: Reúna o seguinte material (ver Figura 4).



FIGURA 4

3 Lavar as mãos e remover a seringa do tabuleiro.

A: Lave as mãos com sabão e água morna (ver Figura 5).



FIGURA 5

B: Remova a seringa do tabuleiro selado da seguinte forma: retire a película que cobre o tabuleiro, remova a seringa agarrando o meio do corpo da seringa (ver Figura 6)

NÃO manuseie a seringa pelo êmbolo, cabeça do êmbolo ou tampa da agulha.

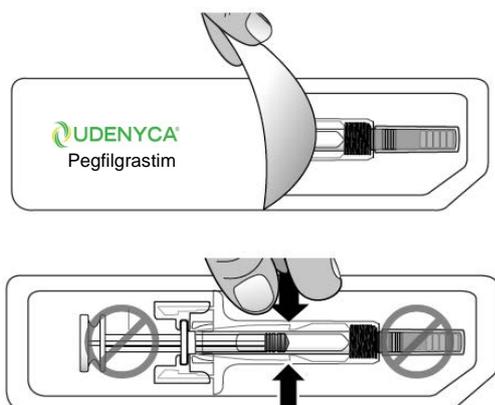


FIGURA 6

4 Inspeccionar a seringa e a solução.

Verifique o aspeto da solução através da janela de inspeção. A solução deve ser límpida e incolor. É normal ver uma ou mais bolhas de ar na seringa. Não é necessário remover o ar (ver Figura 7).

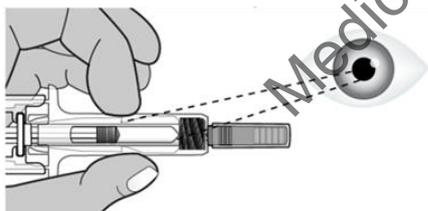


FIGURA 7

NÃO utilize se a solução tiver um aspeto descolorado ou turvado.

NÃO utilize se a solução contiver caroços, flocos ou partículas.

NÃO utilize se a seringa parecer usada ou danificada.

Selecionar e limpar o local da injeção

5 Selecionar o local de injeção.

Os locais de injeção recomendados para uma injeção subcutânea são:

- Abdómen (exceto numa área de 5 cm (duas polegadas) em torno do umbigo)
- Coxas
- Parte de trás dos braços
- Nádegas

(ver Figura 8)

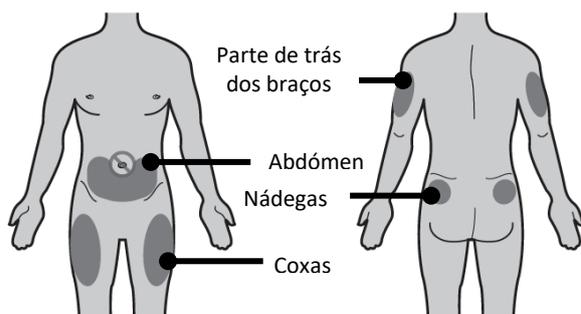


FIGURA 8

NÃO injeite em manchas, cicatrizes, sinais de nascença ou zonas onde a pele esteja macia, dorida, vermelha ou rija.

6 Limpar o local de injeção.

Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool (ver Figura 9).



FIGURA 9

Injetar a dose

7 Remover a tampa da agulha.

Remova a tampa da agulha puxando-a a direito (ver Figura 10).

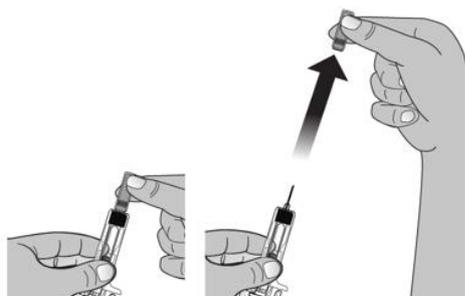


FIGURA 10

NÃO recoloque a tampa na seringa.

NÃO utilize a seringa pré-cheia se esta tiver caído com a tampa da agulha já removida.

8 Posicionar os dedos.

Agarre no corpo da seringa como um dardo (um pouco abaixo dos apoios dos dedos) com os seus dedos polegar e indicador (ver Figura 11).

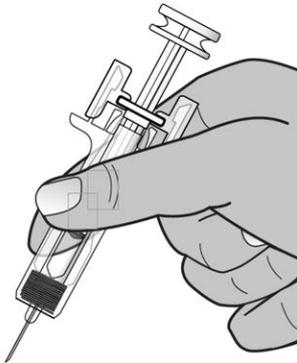


FIGURA 11

NÃO toque no êmbolo nem agarre na seringa acima dos apoios dos dedos.

9 Apertar a pele e inserir a agulha.

A: Use a sua mão livre para cuidadosamente fazer uma prega na pele em torno do local de injeção (ver Figura 12).

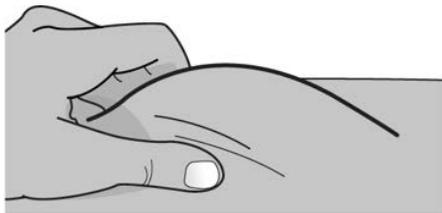


FIGURA 12

B: Insira a agulha na prega de pele num ângulo de 45 a 90 graus (ver Figura 13)

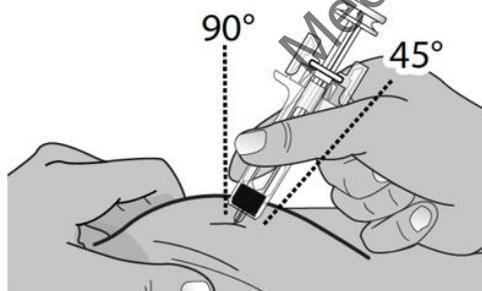


FIGURA 13

NÃO toque no êmbolo enquanto insere a agulha na pele.

C: Após inserir completamente a agulha, liberte a pele comprimida e use a sua mão livre para estabilizar a parte de baixo da seringa.

Desloque então a sua outra mão para uma posição de injeção com o seu polegar na cabeça do êmbolo (ver Figura 14).

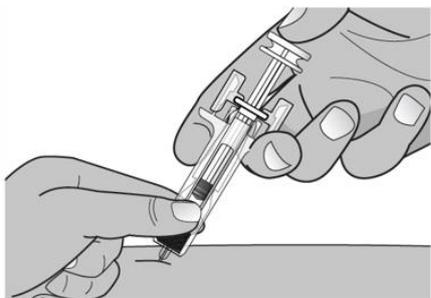


FIGURA 14

10 Empurrar cabeça do êmbolo para baixo para administrar a dose.

A: Usando o seu polegar, empurre devagar e firmemente a cabeça do êmbolo para baixo até este não avançar mais. Terá assim a certeza de que recebeu a dose completa (ver Figura 15).

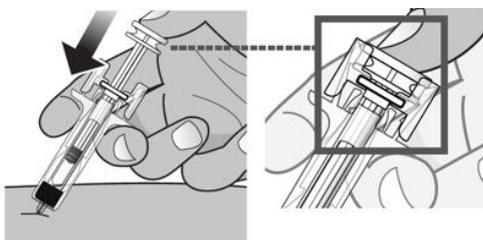


FIGURA 15

B: Com a agulha ainda inserida, mova lentamente o seu polegar para trás, permitindo a subida do êmbolo. Isto extrairá a agulha e deixá-la-á dentro do corpo da seringa. Remova em seguida a seringa do local da injeção (ver Figura 16).

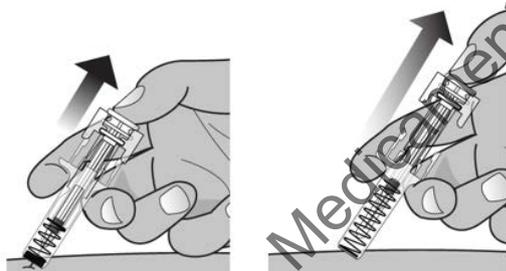


FIGURA 16

C: Caso veja gotas de sangue no local da injeção, aplique pressão no local com uma bola de algodão ou uma compressa de gaze, conforme necessário.

11 Eliminar a seringa e tratar o local da injeção.

Imediatamente após a injeção, elimine a seringa usada num contentor para objetos cortantes (ver Figura 17).



FIGURA 17

NÃO elimine agulhas soltas e seringas no seu lixo doméstico.

Medicamento já não autorizado

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para pegfilgrastim, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Três casos notificados indicam que existe uma relação causal entre o aparecimento da síndrome de Stevens-Johnson enquanto reação adversa ao medicamento (RAM) e pegfilgrastim. O número de casos é reduzido, mas tendo em conta a gravidade da RAM, o PRAC recomenda a atualização da informação do medicamento em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a pegfilgrastim, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) pegfilgrastim se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Medicamento já não autorizado