

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ziextenzo 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 (E 420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução injetável límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

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 Ziextenzo 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 Ziextenzo por cada ciclo de quimioterapia, dada pelo menos 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

Populações especiais

População pediátrica

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

Compromisso renal

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

Modo de administração

Ziextenzo destina-se a utilização por via subcutânea.

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 mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Advertências e precauções gerais

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

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 uma leucemia mieloide crónica do de uma 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 ou pegfilgrastim. É recomendada monitorização através de análises urinárias.

Síndrome de transudação capilar

Tem sido notificada síndrome de transudação capilar após a administração do fator de estimulação de colónias de granulócitos, 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 mielosupressiva 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 ao aumento do volume do baço e a 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 a atividade neutralizante.

Aortite

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

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.

Excipientes

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

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 potenciar a mielossupressão.

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

O potencial de interação com o lítio, que também favorece a liberação 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 a 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). O 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 que 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

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor óssea (muito frequentes $\geq 1/10$) e dor musculoesquelética (frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$). 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 $\geq 1/1000$, $< 1/100$). 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) em doentes com cancro submetidos a

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

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 ensaios clínicos e notificações espontâneas. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000, < 1/1000)
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 Transudação Capilar ¹	Aortite

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas			
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000, < 1/1000)
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 músculo-queléticas 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 Aumentos transitórios dos 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 1576 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).

Nos doentes que receberam pegfilgrastim após quimioterapia citotóxica, foram pouco frequentes os aumentos reversíveis, ligeiros a moderados, do ácido úrico e da fosfatase alcalina, sem efeitos clínicos associados; e 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 Ziextenzo, 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 fator estimulante de colónias de granulócitos. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplos medicamentos de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

População pediátrica

A experiência em crianças é limitada. Observou-se uma maior 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. A reação adversa notificada mais frequentemente foi a dor óssea (ver as secções 5.1 e 5.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Foram administradas por via subcutânea doses únicas de 300 µg/kg a um número limitado de voluntários saudáveis e doentes com cancro do pulmão de não pequenas células, sem reações adversas graves. Os acontecimentos adversos foram semelhantes aos de indivíduos que receberam doses mais baixas de pegfilgrastim.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunoestimulantes, fator de estimulação de colónias; código ATC: L03AA13

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

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

O 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 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).

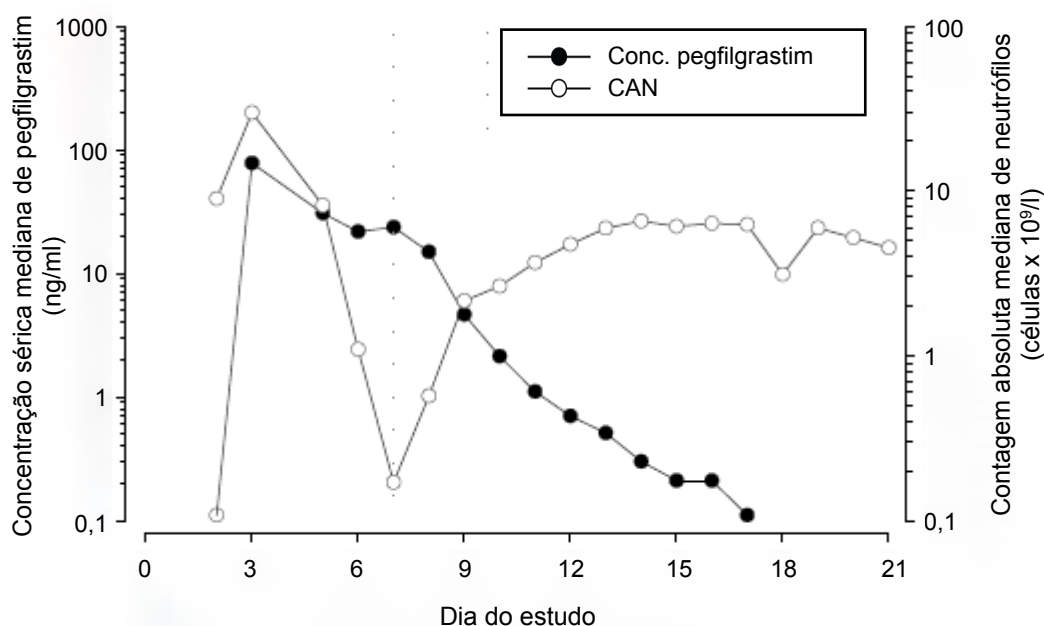
Um estudo pequeno (n = 83), de fase II, aleatorizado, com dupla ocultação realizado em doentes a receber quimioterapia para a leucemia mieloide aguda *de novo* comparou pegfilgrastim (dose única de 6 mg) com filgrastim, administrados durante a quimioterapia de indução. O tempo mediano para recuperação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

Num estudo de fase II (n = 37) aberto, multicêntrico, aleatorizado em doentes pediátricos com sarcoma, a receber 100 µg/kg de pegfilgrastim após o ciclo I de quimioterapia com vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (VAdriaC/IE), foi observada uma maior duração da neutropenia grave (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) em crianças mais novas de idades entre 0-5 anos (8,9 dias) comparativamente com 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 por via 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 principalmente a uma depuração mediada pelos 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 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 µg/kg de pegfilgrastim após terminada a quimioterapia com VAdriaC/IE. O grupo com menor idade

(0-5 anos) teve uma exposição mediana mais elevada ao pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ Desvio Padrão) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) do que as crianças mais velhas de idades entre 6-11 anos e entre 12-21 anos ($22,0 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ e $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 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 estágio II-IV a fazerem $100 \mu\text{g/kg}$ 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

Ácido acético glacial
Sorbitol (E 420)
Polissorbato 20
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
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).

Ziextenzo pode ser exposto à temperatura ambiente (não acima dos 35°C) por um único período máximo de 120 horas. O Ziextenzo exposto à temperatura ambiente por mais de 120 horas deve ser eliminado.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (vidro Tipo I), com um batente do êmbolo de borracha (borracha de bromobutilo, isenta de látex), uma haste do êmbolo, uma agulha de aço inoxidável de calibre 29 e uma tampa da agulha de borracha (elastômero termoplástico, isento de látex) com um protetor automático de agulha.

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

Embalagem de uma seringa pré-cheia, disponível em embalagens blister.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

Permita que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente durante 15-30 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/18/1327/001

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

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2018

Data da última renovação: 23 de junho de 2023

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

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
SI-1234 Menges
Eslovénia

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
AT-6250 Kundl
Áustria

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

Sandoz GmbH
Schafftenau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Áustria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Áustria

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (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 Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ziextenzo 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegfilgrastim

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético glacial, sorbitol (E 420), polissorbato 20, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia com protetor automático de agulha e 0,6 ml de solução injetável.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Evitar uma agitação vigorosa.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/18/1327/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

Ziextenzo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

EMBALAGEM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ziextenzo 6 mg injetável
pegfilgrastim

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

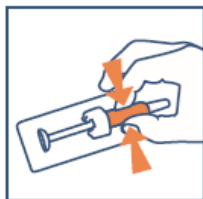
EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

SC



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

RÓTULO DA SERINGA

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

Ziextenzo 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

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ziextenzo 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia pegfilgrastim

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Ziextenzo e para que é utilizado

Ziextenzo 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.

Ziextenzo 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 Ziextenzo 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 Ziextenzo

Não utilize Ziextenzo

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

Advertências e precauções

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

- 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 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 infeção pulmonar grave (pneumonia), líquido nos pulmões (edema pulmonar), inflamação dos pulmões (doença pulmonar intersticial) ou um raio-x ao tórax 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 de o 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, Ziextenzo, 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 outras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldades respiratórias, estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave.
 - se tiver sintomas de inflamação da aorta (grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), esta foi notificada raramente em doentes com cancro e dadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

O seu médico irá verificar regularmente o seu sangue e urina uma vez que pegfilgrastim pode lesar os pequenos filtros nos seus rins (glomerulonefrite).

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

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

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

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Ziextenzo contém sorbitol (E 420) e sódio

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

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

3. Como utilizar Ziextenzo

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

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

Administrar a si próprio a injeção de Ziextenzo

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

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

Se utilizar mais Ziextenzo do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de injetar Ziextenzo

Se você faz autoadministração e se esqueceu de uma dose de Ziextenzo, 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 óssea. O seu médico dir-lhe-á o que deverá tomar para aliviar a dor óssea.
- náuseas e dores de cabeça.

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

- dor no local 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 negros.

Efeitos indesejáveis 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 no ombro esquerdo, já que estas dores podem refletir problemas com o seu baço.
- problemas respiratórios. Por favor, contacte o seu médico se tiver tosse, febre ou dificuldade em respirar.
- ocorreu Síndrome de Sweet (lesões dolorosas, inchadas, de cor violácea, nos membros e por vezes na face e pescoço, acompanhadas de febre), mas outros fatores poderão ter contribuído para esta ocorrência.
- casos de vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos na pele).
- lesões de pequenos 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 1000 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 Ziextenzo 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 Ziextenzo

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 Ziextenzo do frigorífico e mantê-lo à temperatura ambiente (não acima dos 35 °C) por um período não superior a 120 horas. Quando uma seringa é retirada do frigorífico e atinge a temperatura ambiente (não acima dos 35 °C), deve ser utilizada dentro das próximas 120 horas ou deve ser eliminada.

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

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

Não utilize este medicamento se verificar que está 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 Ziextenzo

- 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 glacial, sorbitol (E 420), polissorbato 20, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Ver secção 2 "Ziextenzo contém sorbitol (E 420) e sódio".

Qual o aspeto de Ziextenzo e conteúdo da embalagem

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

Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia de vidro com um batente do êmbolo de borracha (borracha de bromobutilo, isenta de látex), uma haste do êmbolo, uma agulha de aço inoxidável de calibre 29 e tampa da agulha (elastómero termoplástico, isento de látex). As seringas são fornecidas com um protetor automático de agulha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Áustria

Fabricante

Sandoz GmbH
Biochemiestr.10
6336 Langkampfen
Áustria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Áustria

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
Tel: +371 67 892 006

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 20 0600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

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>.

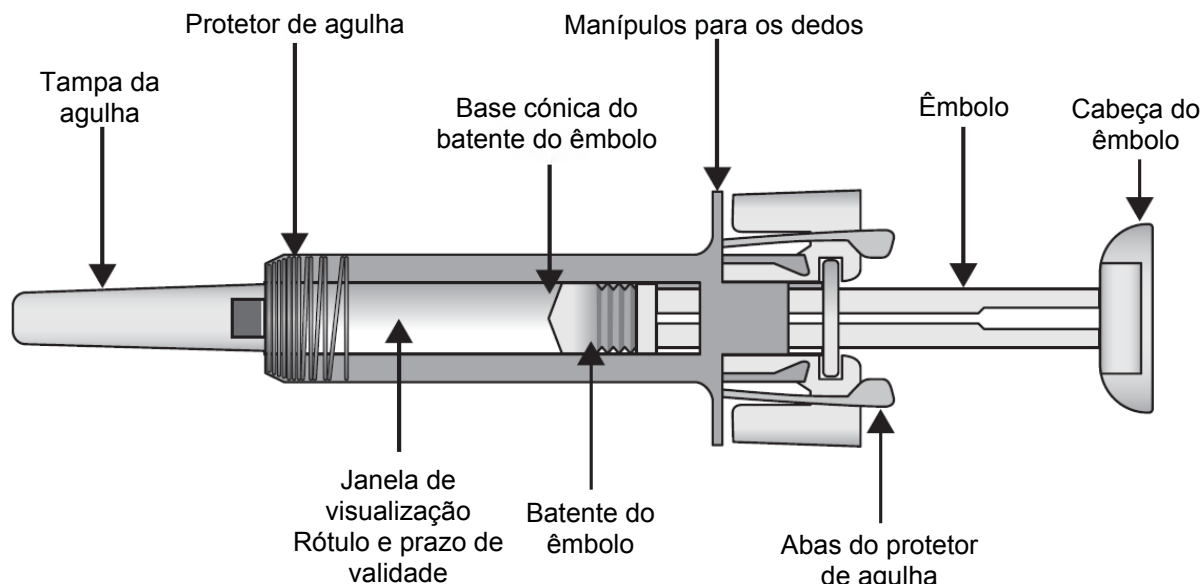
Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

Instruções de utilização da seringa pré-cheia de Ziextenzo com protetor de agulha

Para ajudar a evitar possíveis infecções e para assegurar que utiliza o medicamento corretamente, é importante que siga estas instruções.

Leia estas instruções NA ÍNTEGRA antes de administrar a injeção. É importante que não tente administrar a si próprio a injeção até ter sido treinado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. A embalagem contém a seringa pré-cheia individualmente selada numa embalagem blister de plástico.

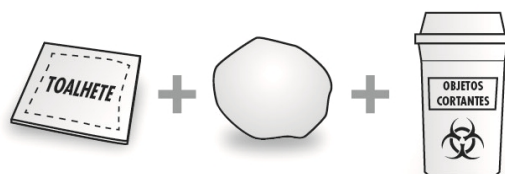
A sua seringa pré-cheia de Ziextenzo com protetor de agulha



Após a injeção do medicamento, o protetor de agulha será ativado para tapar a agulha. O protetor de agulha destina-se a proteger os profissionais de saúde, cuidadores e doentes de ferimentos acidentais por picada com a agulha após a injeção.

Materiais adicionais necessários para a sua injeção:

- Compressa embebida em álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Contentor para objetos cortantes.



Informações de segurança importantes

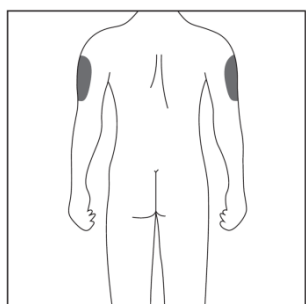
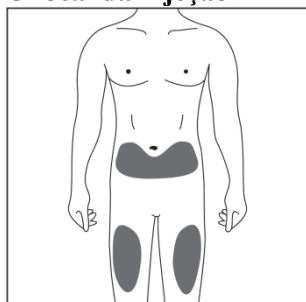
Advertência: mantenha a seringa pré-cheia fora da vista e do alcance das crianças.

1. Não abra a embalagem até estar pronto para utilizar a seringa pré-cheia.
2. Não utilize a seringa pré-cheia se a vedação da embalagem blister estiver danificada, uma vez que a respetiva utilização pode não ser segura para si.
3. Não utilize a seringa pré-cheia se existir líquido na embalagem blister. Não utilize a seringa pré-cheia se a tampa da agulha estiver em falta ou não estiver firmemente encaixada. Em todos estes casos, devolva a totalidade da embalagem do produto à farmácia.
4. Nunca deixe a seringa pré-cheia sem supervisão se outros a puderem manipular.
5. Não agite a seringa pré-cheia.
6. Tenha cuidado para não tocar nas abas do protetor de agulha antes da utilização. Ao tocar-lhes, o protetor de agulha pode ser ativado demasiado cedo.
7. Não retire a tampa da agulha até estar pronto para administrar a injeção.
8. A seringa pré-cheia não pode ser reutilizada. Imediatamente após a utilização, coloque a seringa usada num contentor para objetos cortantes.
9. Não utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura ou se tiver caído após ter removido a tampa da agulha.

Conservação da seringa pré-cheia de Ziextenzo

1. Conserve a seringa pré-cheia em embalagem blister na respetiva embalagem para a proteger da luz.
2. Conserve no frigorífico entre 2 °C e 8 °C. **Não congele.**
3. Antes da utilização, retire a seringa pré-cheia do frigorífico e permita que o Ziextenzo atinja a temperatura ambiente (até um valor máximo de 35 °C) durante aproximadamente 15-30 minutos.
4. **Não utilize** a seringa pré-cheia após o prazo de validade impresso na embalagem ou no rótulo da seringa. Se tiver expirado, devolva toda a embalagem à farmácia.

O local da injeção



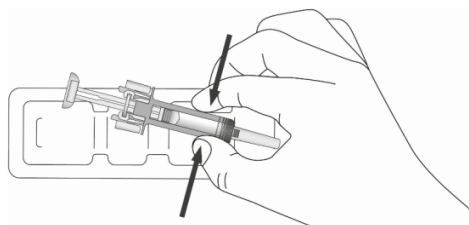
O local da injeção é o local do corpo em que irá utilizar a seringa pré-cheia.

- O local recomendado é a parte dianteira das suas coxas. Pode também utilizar o abdômen inferior, mas **não** a área que se situa 5 centímetros à volta do umbigo.
- Escolha um local diferente de cada vez que administrar a si próprio uma injeção.
- Não injete em áreas onde a pele se encontra macia, dorida, vermelha, escamosa ou rija. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.

Se for um cuidador a dar-lhe a injeção, as partes externas superiores dos braços também podem ser utilizadas.

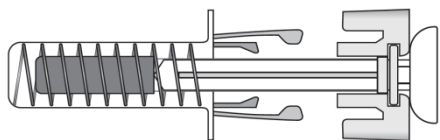
Preparação da seringa pré-cheia de Ziextenzo para ficar pronta a ser utilizada

1. Retire a embalagem com a seringa pré-cheia em embalagem blister do frigorífico e deixe-a **fechada** durante aproximadamente 15-30 minutos para que atinja a temperatura ambiente.
2. Quando estiver pronto para utilizar a seringa pré-cheia, abra a embalagem blister e lave bem as suas mãos com sabão e água.
3. Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool.
4. Retire a seringa pré-cheia da embalagem blister, segurando-a a meio, conforme mostrado abaixo. Não agarre o êmbolo. Não agarre a tampa da agulha.



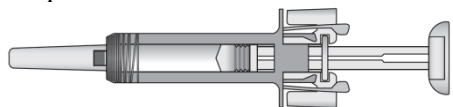
5. Certifique-se de que o protetor de agulha transparente de plástico se situa sobre o corpo da seringa de vidro. Se o protetor de agulha transparente estiver a tapar a tampa da agulha (conforme mostrado abaixo), o protetor de agulha da seringa foi ativado. **NÃO** utilize esta seringa e utilize uma nova seringa. A figura abaixo mostra uma seringa pronta a ser utilizada.

Dispositivo ATIVADO – NÃO UTILIZAR



O protetor de agulha está **ATIVADO** nesta configuração – **NÃO UTILIZE** a seringa pré-cheia

Dispositivo PRONTO A SER UTILIZADO

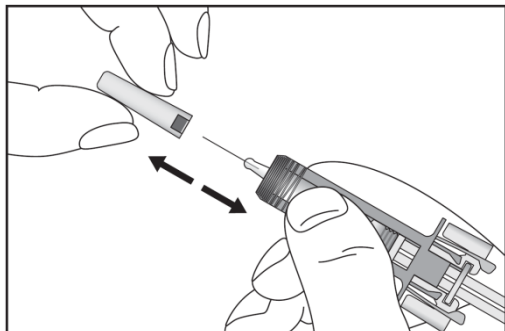


O protetor de agulha **NÃO** está **ATIVADO** nesta configuração e a seringa pré-cheia está pronta a ser utilizada

6. Inspeção a seringa pré-cheia. O líquido deve ser transparente. A respetiva cor pode variar entre incolor e ligeiramente amarelada. Pode ver uma pequena bolha de ar no líquido. Esta situação é normal. **Não utilize** a seringa pré-cheia se forem observadas quaisquer outras partículas e/ou descoloração.
7. **Não utilize** se a seringa estiver danificada ou ativada. Devolva a seringa pré-cheia de Ziextenzo e a embalagem à sua farmácia.

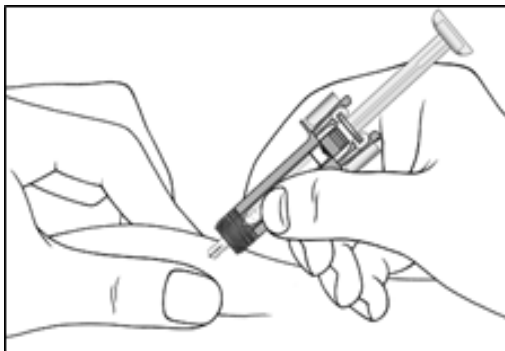
Como utilizar a seringa pré-cheia de Ziextenzo

1



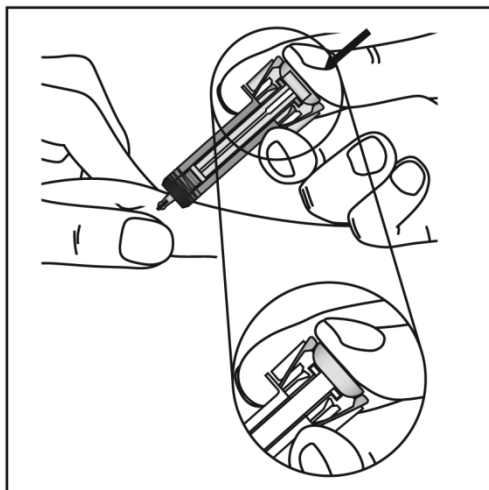
Retire cuidadosamente a tampa da agulha a direito. Elimine a tampa da agulha. Pode ver uma gota de líquido na extremidade da agulha. Esta situação é normal.

2



Faça uma prega na pele, suavemente, no local da injeção e insira a agulha conforme mostrado. Pressione a agulha totalmente até ao fim para assegurar que a medicação possa ser completamente administrada.

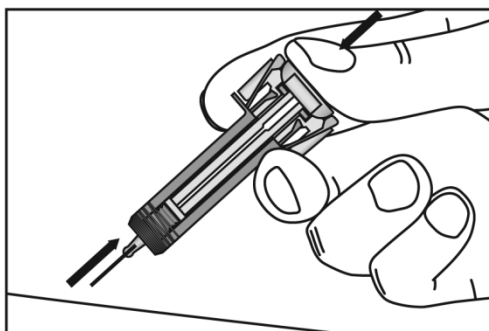
3



Ao segurar a seringa pré-cheia conforme mostrado, pressione **lentamente** o êmbolo **até ao fim** para que a cabeça do êmbolo fique completamente entre as abas do protetor de agulha.

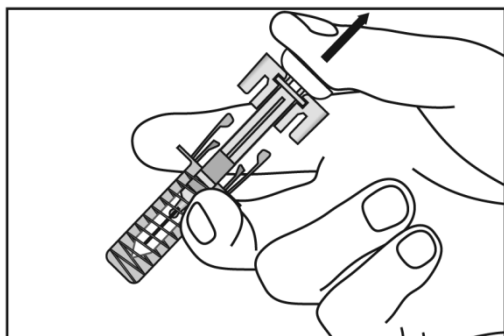
Mantenha o êmbolo totalmente pressionado enquanto segura a seringa no local durante 5 segundos.

4



Mantenha o êmbolo totalmente pressionado enquanto retira cuidadosamente a agulha a direito do local da injeção e a deixa sair da sua pele.

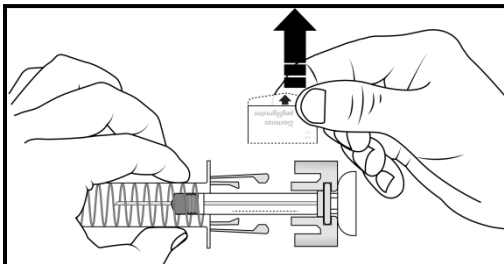
5



Solte lentamente o êmbolo e permita que o protetor de agulha da seringa tape automaticamente a agulha exposta.

Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da injeção e segurá-la durante 10 segundos. Não esfregue o local da injeção. Pode cobrir o local da injeção com um pequeno penso adesivo, se necessário.

6



Apenas para profissionais de saúde

O nome comercial do produto administrado deve ser claramente registado no processo do doente. Remova e guarde o rótulo da seringa pré-cheia. Rode o êmbolo para mover o rótulo para uma posição em que possa retirar o rótulo da seringa.

**Instruções de eliminação**

Coloque a seringa usada num contentor para objetos cortantes (contentor com fecho e resistente a perfurações).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.