ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nylaspeg 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 0,024 mg de Polissorbato 20 (E432) e 30 mg de sorbitol (E420) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução injetável límpida 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 Nylaspeg 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 Nylaspeg 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 estadio terminal.

Modo de administração

Nylaspeg é injetado subcutaneamente. As injeções administradas 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 forma a melhorar a rastreabilidade dos fatores de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF), o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registado no processo do doente.

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

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

A segurança e eficácia de pegfilgrastim não foram ainda investigadas em doentes com síndrome mielodisplásica, leucemia mielogénica crónica e em doentes com LMA secundária; desta forma, não deve ser administrado nestes doentes. Deve ter-se especial cuidado na distinção de um diagnóstico de transformação blástica de leucemia mieloide aguda em 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 G-CSF, sendo caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os doentes que desenvolvam sintomas da síndrome de transudação capilar devem ser cuidadosamente monitorizados e receber tratamento sintomático convencional, que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (ver secção 4.8).

Esplenomegalia e rutura do baço

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

Trombocitopenia e anemia

O tratamento isolado com pegfilgrastim não exclui a possibilidade de trombocitopenia e de anemia, uma vez que é mantida a dose completa de quimioterapia mielossupressiva no programa de prescrição. Recomenda-se a monitorização regular da contagem de plaquetas e do hematócrito. Deve ter-se especial cuidado aquando da administração em monoterapia ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos que se sabe causarem trombocitopenia grave.

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda em doentes com cancro da mama e do pulmão

No estudo observacional na fase pós-comercialização, pegfilgrastim, em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia, tem sido associado ao desenvolvimento de síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mieloide aguda (LMA) em doentes com cancro da mama e do pulmão (ver secção 4.8). Monitorize os doentes com cancro da mama e do pulmão quanto a sinais e sintomas de SMD/LMA.

Anemia de células falciformes

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

Leucocitose

Observaram-se contagens de glóbulos brancos (CGB) iguais ou superiores a 100×10^9/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 50×10^9/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.

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 computorizada) e geralmente resolvida após a retirada de G-CSF. Ver secção 4.8.

Outras advertências

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

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

Sorbitol (E420)

Este medicamento contém 30 mg de sorbitol em cada seringa pré-cheia, o que equivale 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.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio em cada seringa pré-cheia, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Polissorbato 20 (E432)

Este medicamento contém 0,024 mg de polissorbato 20 (E432) em cada seringa pré-cheia, o que equivale a 0,04 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

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 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., nitrosoureias.

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). Pegfilgrastim não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos.

Amamentação

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

Fertilidade

Pegfilgrastim não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em ratos machos ou fêmeas em doses semanais cumulativas cerca de 6 a 9 vezes superiores à dose recomendada para 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 frequente [≥ 1/10]) e dor musculosquelética (frequente [≥ 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 [≥ 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 (≥ 1/1000, < 1/100) em doentes com cancro submetidos a quimioterapia após a administração de G-CSF; ver secção 4.4 e secção abaixo "Descrição das reações adversas selecionadas".

Esplenomegalia, geralmente assintomática, é pouco frequente.

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

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

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

Lista tabular das reações adversas

Os dados da tabela abaixo descrevem reações adversas notificadas em ensaios clínicos e notificações espontâneas. 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 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 neutrofílica febril aguda)[1,2] Vasculite cutânea[1,2]	Síndrome de Stevens-Johnson
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor óssea	Dor musculosquelética (mialgia, artralgia, dor nas extremidades, dorsalgia, dor musculosquelética, 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 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).

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

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

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

Observou-se um risco aumentado de SMD/LMA após o tratamento com pegfilgrastim, em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia, num estudo epidemiológico em doentes com cancro da mama e do pulmão (ver secção 4.4).

Foram notificados frequentemente casos de trombocitopenia.

Foram notificados casos de síndrome de transudação capilar na fase pós-comercialização com o uso de G-CSF. Estes ocorreram geralmente em doentes com doenças malignas avançadas, sépsis, a receber múltiplas medicações de quimioterapia ou durante aférese (ver secção 4.4).

População pediátrica

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunoestimulantes, fatores de estimulação de colónias; código

ATC: L03AA13

Nylaspeg é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://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 metionil recombinante (r-metHuG-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 doxorrubicina 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 de 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 de 95%: -19%; 5%). Num segundo estudo (n = 310), em que se utilizou uma dose ajustada ao peso (100 mcg/kg), a duração média da neutropenia de grau 4 para o grupo com pegfilgrastim foi de 1,7 dias comparada com 1,8 dias no grupo com filgrastim (diferença 0,03 dias, IC de 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/m^2 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).

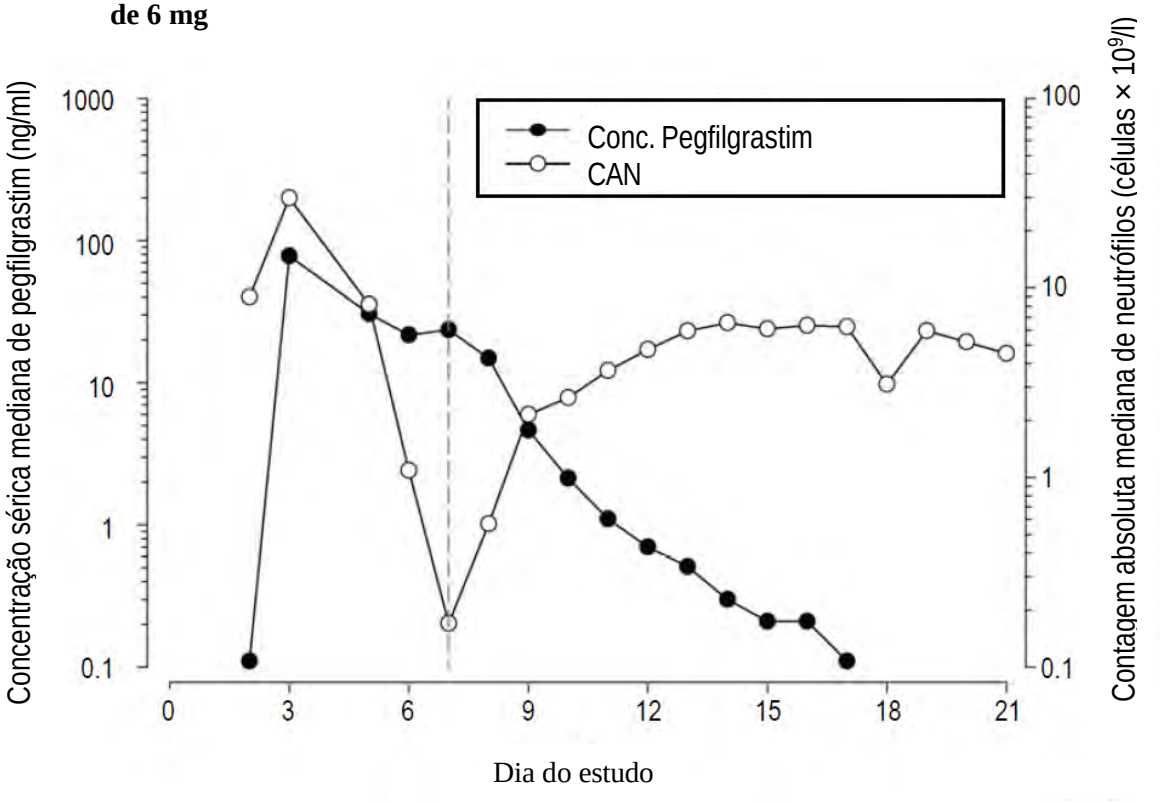
Num estudo de fase II (n = 37) aberto, multicêntrico, aleatorizado em doentes pediátricos com sarcoma, a receber 100 mcg/kg de pegfilgrastim após o ciclo I de quimioterapia com vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (VAdriaC/IE), foi observada uma maior duração da neutropenia grave (neutrófilos < 0,5 × 10^9/l) em crianças mais novas de idades entre 0-5 anos (8,9 dias)

comparativamente a crianças mais velhas com idades entre os 6-11 e 12-21 anos (6 dias e 3,7 dias, respetivamente) e adultos. Adicionalmente uma maior incidência de neutropenia febril foi observada em crianças mais jovens de idades entre os 0-5 anos (75%) comparativamente com crianças mais velhas de idades entre os 6-11 anos e os 12-21 anos (70% e 33%, respetivamente) e adultos (ver secções 4.8 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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



Devido ao mecanismo de depuração mediada pelos neutrófilos, não se espera que a farmacocinética de pegfilgrastim seja afetada por compromisso renal ou hepático. Num 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 mcg/kg de pegfilgrastim após terminada a quimioterapia com VAdria/IE. O grupo com menor idade (0-5 anos) teve uma exposição mediana mais elevada ao pegfilgrastim (AUC) (± Desvio Padrão) (47,9±22,5 mcg·hr/ml) do que as crianças mais velhas de idades entre 6-11 anos e entre 12–21 anos (22,0 ± 13,1 mcg·hr/ml e 29,3±23,2 mcg·hr/ml, respetivamente) (ver secção 5.1). Com exceção do grupo com idade mais nova (0-5 anos), a mediana de exposição AUC em doentes pediátricos pareceu semelhante à dos doentes adultos com cancro de mama de risco elevado em estadio II-IV a fazerem 100 mcg/kg de pegfilgrastim após terminada a terapêutica com doxorrubicina/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 (E420)
Polissorbato 20 (E432)
Hidróxido de sódio
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

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

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

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (vidro Tipo I), selada com uma tampa de êmbolo Fluorotec e montada com proteção passiva de segurança da agulha BD UltraSafe™ e haste de êmbolo verde, embalada numa bandeja blister selada com *topweb*.

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

Embalagem de uma seringa pré-cheia, disponível numa embalagem blister.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da utilização, a solução de Nylaspeg 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.

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

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

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 Madrid,
Espanha

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2051/001

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

Data da primeira autorização:

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://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

Qilu Pharmaceutical Co., Ltd.
8888 Lvyou Road, High Tech Zone,
Jinan Shandong, 250104
China

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

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó,
7B (Parque Tecnológico del Vallès),
Cerdanyola del Vallès
Barcelona, 08290
Espanha

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 AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

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

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DE SERINGA EM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nylaspeg 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 (E420), polissorbato 20 (E432), água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia para administração única com proteção para agulhas (0,6 ml).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Evitar uma agitação vigorosa.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter 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

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 Madrid,
Espanha

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

EU/1/26/2051/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nylaspeg

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

Nylaspeg 6 mg injetável
Pegfilgrastim
SC

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

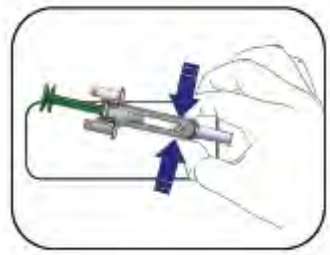
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



QILU
PHARMA SPAIN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SERINGA

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

Nylaspeg 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

Nylaspeg 6 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegfilgrastim

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Nylaspeg e para que é utilizado

Nylaspeg 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.

Nylaspeg 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 Nylaspeg 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 Nylaspeg

Não utilize Nylaspeg

- 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 Nylaspeg:

- 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 raio-X aos pulmões alterado (infiltração pulmonar).
- se tem conhecimento de qualquer alteração na contagem das células sanguíneas (p. ex., aumento de glóbulos brancos ou anemia) ou diminuição de plaquetas no sangue, o que reduz a capacidade do seu sangue coagular (trombocitopenia). O seu médico pode querer monitorizá-lo mais de perto.
- se tem anemia de células falciformes. O seu médico pode monitorizar o seu estado mais de perto.
- se for um doente com cancro da mama ou do pulmão, Nylaspeg, em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia, pode aumentar o risco de desenvolver uma condição sanguínea pré-cancerosa, chamada de síndrome mielodisplásica (SMD) ou um cancro do sangue, chamado de leucemia mieloide aguda (LMA). Os sintomas podem incluir cansaço, febre e nódoas negras ou hemorragia.
- se manifestar sinais repentinos de alergia, tais como erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua ou doutras partes do corpo, falta de ar, pieira ou dificuldades respiratórias estes podem ser sinais de uma reação alérgica grave.
- se tiver sintomas de inflamação da aorta (grande vaso sanguíneo que transporta o sangue do coração para o organismo), esta foi notificada raramente em doentes com cancro e dadores saudáveis. Os sintomas podem incluir febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento dos marcadores inflamatórios. Informe o seu médico se sentir estes sintomas.

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

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

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. Nylaspeg não foi testado em mulheres grávidas. É importante que informe o seu médico se:
- está grávida;
- pensa estar grávida; ou
- planeia engravidar.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Nylaspeg contém sorbitol (E420)

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

Nylaspeg contém sódio

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

Nylaspeg contém Polissorbato 20 (E432)

Este medicamento contém 0,024 mg de polissorbato 20 (E432) em cada seringa pré-cheia, o que equivale a 0,04 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Nylaspeg

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

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

A dose recomendada é uma injeção subcutânea (sob a pele) de 6 mg 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 Nylaspeg

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

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

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

Se utilizar mais Nylaspeg do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar Nylaspeg

Se faz autoadministração e se se esqueceu de uma dose de Nylaspeg, 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, 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 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 nódoas negras.

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

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 Nylaspeg do frigorífico e mantê-lo à temperatura ambiente (não acima dos 30 °C) por um período não superior a 3 dias. Quando uma seringa é retirada do frigorífico e atinge a temperatura ambiente (não acima dos 30 °C), deve ser utilizada dentro das próximas 72 horas ou deve ser eliminada.

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

Manter a seringa pré-cheia 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 Nylaspeg

- 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 (E420), polissorbato 20 (E532), hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Ver secção 2.

Qual o aspeto de Nylaspeg e conteúdo da embalagem

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

Seringa pré-cheia selada com uma tampa de êmbolo Fluorotec e montada com proteção passiva de segurança da agulha BD UltraSafe™ e haste de êmbolo verde, embalada numa bandeja blister selada

com *topweb*.

A seringa pré-cheia é fornecida com uma proteção de segurança passiva para agulhas BD UltraSafe™.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 Madrid,
Espanha

Fabricante
KYMOS, S.L.
Ronda De Can Fatjo 7 B,
Parc Tecnologic Del Valles,
Cerdanyola Del Valles,
Barcelona, 08290,
Espanha

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

België/Belgique/Belgien
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Lietuva
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

България
Qilu Pharma Spain S.L.
Тел.: + 34 911 841 918

Luxembourg/Luxemburg
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Česká republika
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Magyarország
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Danmark
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Malta
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Deutschland
Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Nederland
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Eesti
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Norge
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Ελλάδα
Orion Pharma Hellas M.E.Π.E
Τηλ: + 30 210 980 3355

Österreich
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

España
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Polska
Orion Pharma Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 833 31 77

France
Orion Pharma

Portugal
Qilu Pharma Spain S.L.

Tel: +33 (0) 1 85 18 00 00

Hrvatska
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Ireland
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Ísland
Qilu Pharma Spain S.L.
Sími: +34 911 841 918

Italia
Orion Pharma S.r.l.
Tel: + 39 02 67876111

Κύπρος
Qilu Pharma Spain S.L.
Τηλ: +34 911 841 918

Latvija
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Tél/Tel: + 34 911 841 918

România
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Slovenija
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Slovenská republika
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: + 34 911 841 918

Suomi/Finland
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Sverige
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

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: https://www.ema.europa.eu.

Instruções para administrar a seringa pré-cheia de Nylaspeg

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

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

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

Equipamento de que necessita

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

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

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

1. Retire a seringa pré-cheia do frigorífico.

2. Não agite a seringa pré-cheia.

3. **Não** remova a tampa da agulha até estar pronto para se injetar.

4. Verifique a data de validade no rótulo da seringa pré-cheia (EXP). Não utilize se a data já tiver passado o último dia do mês de referência.

5. Verifique o aspeto de Nylaspeg. Deve ser um líquido transparente e incolor. Se estiver turvo ou com partículas no interior, não deverá utilizá-lo.

6. Para uma administração mais confortável da injeção, deixe a seringa pré-cheia durante 30 minutos à temperatura ambiente ou segure a seringa cuidadosamente na sua mão durante alguns minutos. **Não** aqueça Nylaspeg de outra forma que não as indicadas (por exemplo, no micro-ondas ou em água quente).

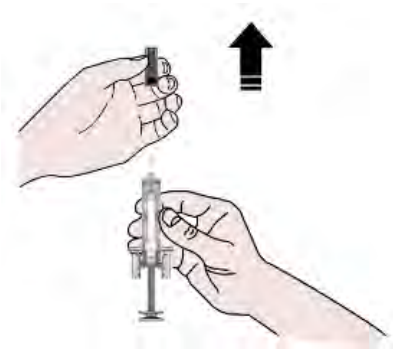
7. **Lave bem as suas mãos.**

8. Instale-se num local confortável, bem iluminado, e coloque tudo o que necessita ao seu alcance.

Como devo preparar a minha injeção de Nylaspeg?

Antes de injetar Nylaspeg deverá fazer o seguinte:

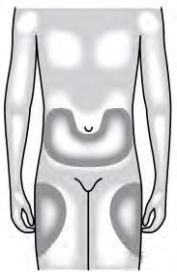
1. Segure a seringa e retire gentilmente a tampa da agulha sem torcer. Puxe a direito como mostra a figura seguinte. Não toque na agulha ou empurre o êmbolo.



2. Pode observar uma pequena bolha de ar na seringa pré-cheia. Não tem que remover a bolha de ar antes de se injetar. Injetar a solução com a bolha de ar é inofensivo.

3. Poderá agora utilizar a seringa pré-cheia.

Onde devo administrar a minha injeção?



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

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

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

Como administro a minha injeção?

1. Limpe a sua pele com uma compressa embebida em álcool.

2. Agarre (sem apertar) a pele utilizando o seu polegar e o indicador. Insira a agulha na pele.

3. Pressione levemente o êmbolo de forma constante. Pressione o êmbolo totalmente até ao fim para injetar todo o líquido.

4. Após injetar o líquido, retire a agulha e liberte a sua pele.

5. Se notar uma mancha de sangue no local de administração, pressione com algodão ou gaze. Não esfregue o local da injeção. Se necessário, poderá cobrir o local da injeção com um penso rápido.

6. Não utilize qualquer quantidade de Nylaspeg que ainda fique na seringa.

Lembre-se

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

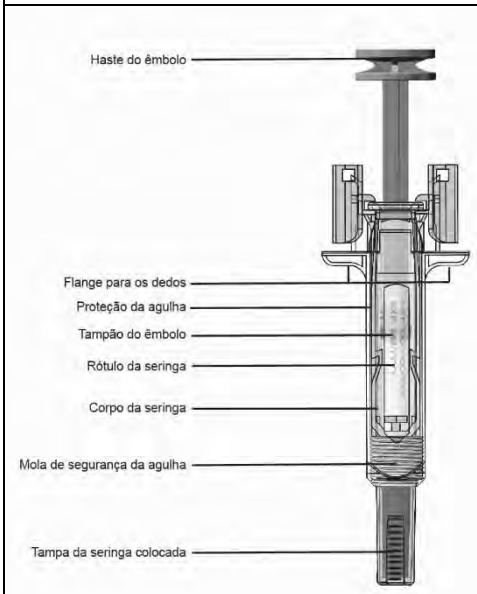
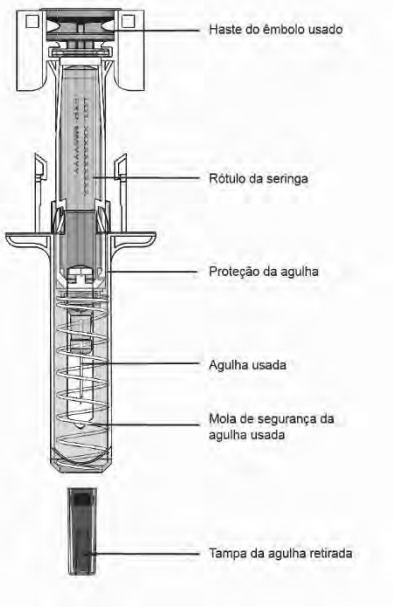
Eliminação das seringas usadas

- Não volte a colocar a tampa da agulha em agulhas utilizadas.

- Manter as seringas fora da vista e do alcance das crianças.

- A seringa pré-cheia utilizada deve ser eliminada de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

Instruções de utilização:

Guia dos componentes	
Antes de utilizar	**Depois de utilizar**
	

Importante
Antes de utilizar a seringa pré-cheia de Nylaspeg com proteção automática de agulha, leia esta informação importante: • É importante que não tente administrar a si próprio a injeção se não tiver recebido formação do seu médico ou do seu prestador de cuidados de saúde. • Nylaspeg é administrado com uma injeção dada no tecido mesmo por baixo da pele (injeção subcutânea). ❌ **Não** retire a tampa da agulha até estar pronto para injetá-la. ❌ **Não** use a seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura. Use uma nova seringa pré-cheia e telefone ao seu médico ou prestador de cuidados de saúde. ❌ **Não** tente ativar a seringa pré-cheia antes de injetar. ❌ **Não** tente remover a proteção de segurança transparente da seringa da seringa pré-cheia. Telefone ao seu médico ou prestador de cuidados de saúde se tiver quaisquer questões.

Passo 1: Preparação	
A	Retire a embalagem da seringa pré-cheia da embalagem exterior e reúna todos os utensílios necessários para a sua injeção: compressas embebidas em álcool, algodão ou gaze, contentor para compressas e objetos cortantes (não incluído).

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

Numa superfície limpa, bem iluminada, coloque a nova seringa-pré-cheia e os outros utensílios.

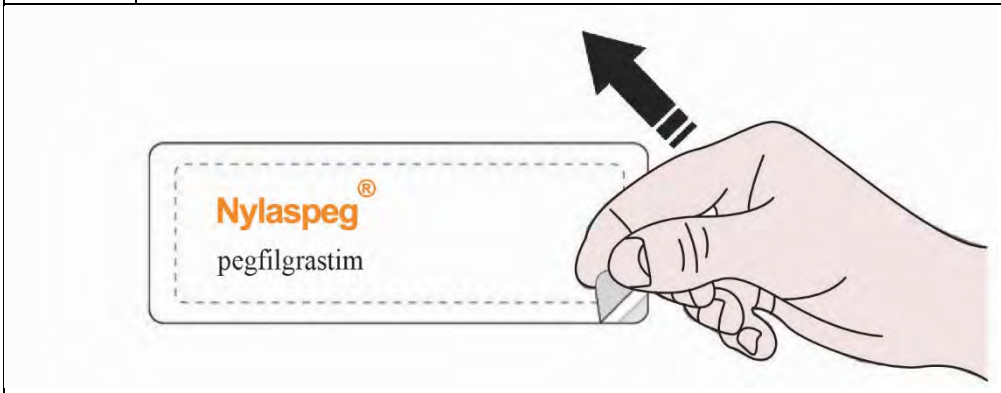
❌ **Não** tente aquecer a seringa utilizando uma fonte de calor tal como água quente ou micro-ondas.

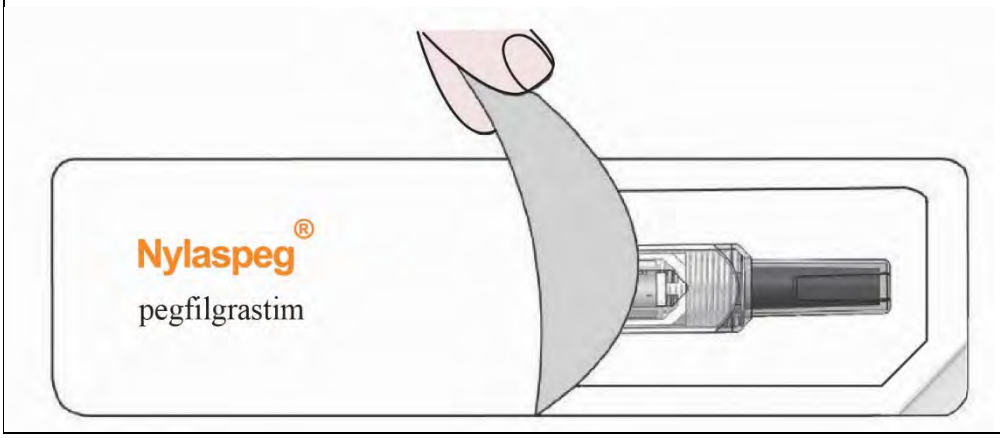
❌ **Não** deixe a seringa pré-cheia exposta à luz solar direta.

❌ **Não** agite a seringa pré-cheia.

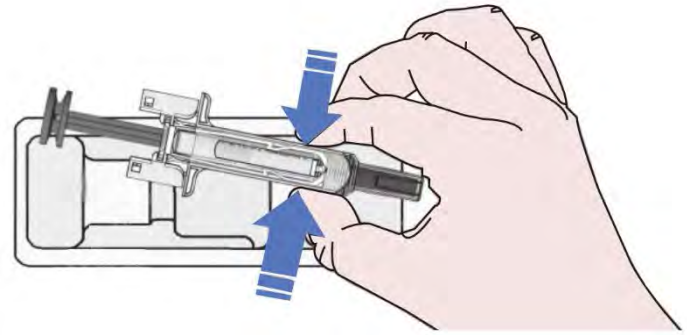
- **Mantenha as seringas pré-cheias fora da vista e do alcance das crianças.**

B	Abra a embalagem, retirando a cobertura.





C	Segure na proteção de segurança automática da seringa para remover a seringa pré-cheia da bandeja.



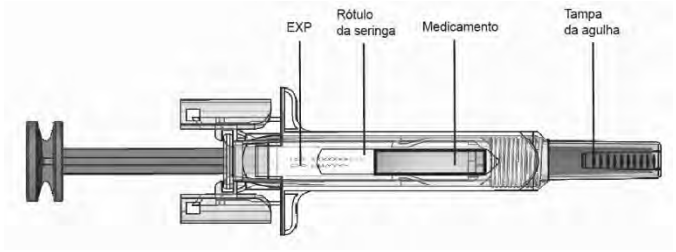
Agarre aqui

Por razões de segurança:

❌ **Não** agarre na haste do êmbolo.

❌ **Não** agarre na tampa da agulha.

D	Inspecione o medicamento e a seringa pré-cheia.

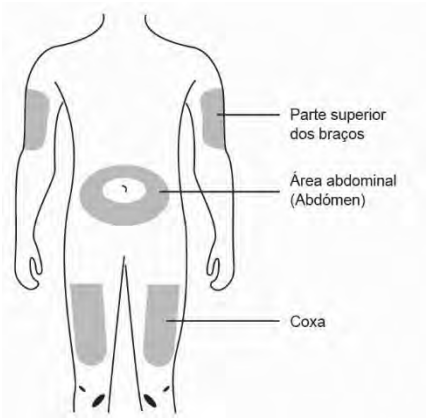


❌ **Não** utilize a seringa pré-cheia se:

- O medicamento estiver turvo ou contiver partículas. Deve ser um líquido transparente e incolor.
- Qualquer parte parecer rachada ou partida.
- Faltar a tampa da agulha ou não estiver colocada com segurança.
- O prazo de validade impresso no rótulo já tiver ultrapassado o último dia do mês indicado.

Em todas estas situações, telefone ao seu médico ou prestador de cuidados de saúde.

Passo 2: Preparar-se	
A	Lave bem as suas mãos. Prepare e limpe o seu local de injeção.



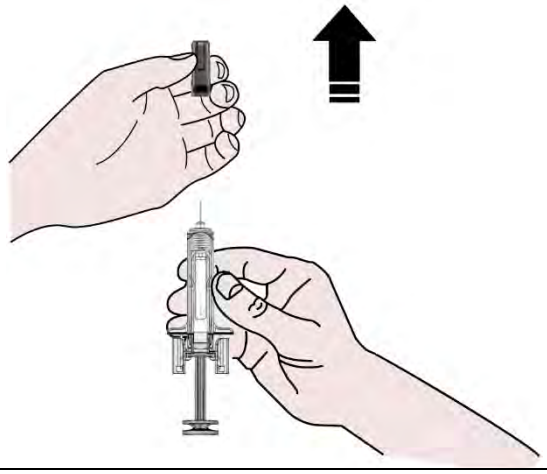
Pode utilizar:

- A parte superior da sua coxa.
- O abdómen, exceto a 5 cm (2 polegadas) da área à volta do seu umbigo.
- Área externa superior dos braços (apenas se outra pessoa estiver a dar-lhe a injeção).

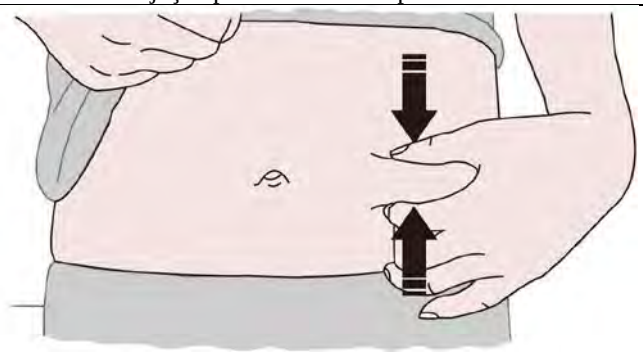
Não toque no local da injeção antes de injetar.

Não injete em áreas onde a pele se encontra macia, dorida, vermelha, ou rija. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.

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

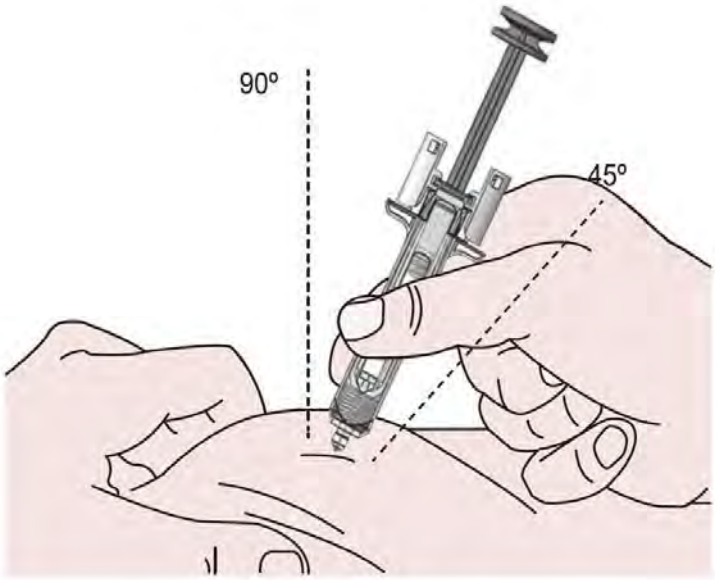


C	Comprima o seu local de injeção para criar uma superfície firme.



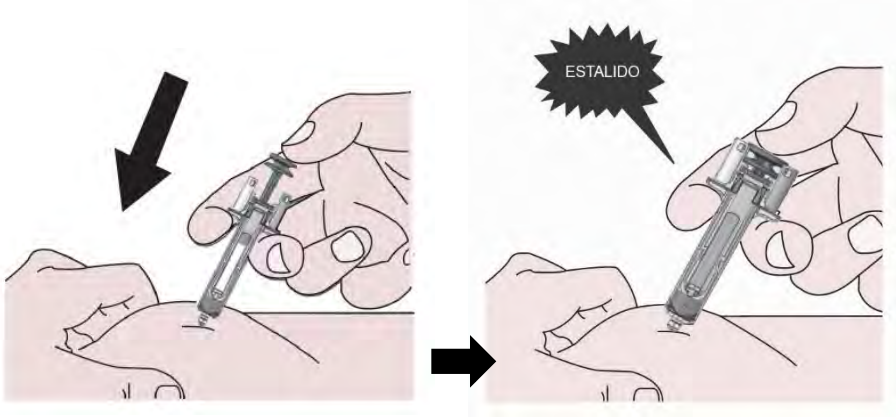
É importante manter a pele comprimida quando injetar.

Passo 3: Injetar	
A	Segure a pele comprimida. INSIRA a agulha na pele.



❌ **Não** toque na área da pele que foi limpa.

B	EMPURRE a haste do êmbolo devagar e com uma pressão constante até sentir ou ouvir um "estalido". Empurre até ao fim durante o estalido.



❗ É importante empurrar durante o "estalido" para injetar a dose completa.

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



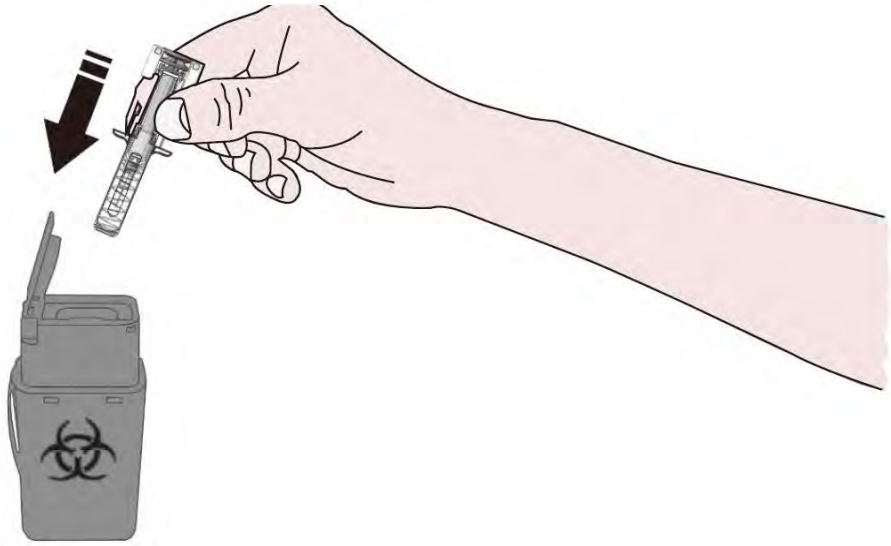
Depois de libertar o êmbolo, a proteção de segurança da seringa pré-cheia vai tapar a agulha de injeção.

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

Apenas para profissionais de saúde

O nome comercial do produto administrado deve ser claramente registado na ficha do doente.

Passo 4: Finalização	
A	Deite fora a seringa pré-cheia usada e outros equipamentos num contentor para objetos cortantes.



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

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

❌ **Não** reutilize a seringa pré-cheia.

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

B	Examine o local de injeção.

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