

PLEGRIDY 63 microgramas solução injetável em seringa/caneta pré-cheia, 94 microgramas solução injetável em seringa/caneta pré-cheia, 125 microgramas solução injetável em seringa/caneta pré-cheia. **Composição Qualitativa e Quantitativa** Cada seringa/caneta pré-cheia de 63 microgramas contém 63 microgramas de peginterferão beta-1a\* em 0,5 ml de solução injetável; Cada seringa/caneta pré-cheia de 94 microgramas contém 94 microgramas de peginterferão beta-1a\* em 0,5 ml de solução injetável; Cada seringa/caneta pré-cheia de 125 microgramas contém 125 microgramas de peginterferão beta-1a\* em 0,5 ml de solução injetável. A dose indica a quantidade da fração de interferão beta-1a no peginterferão beta-1a, sem considerar a fração PEG ligada. \*A substância ativa, peginterferão beta-1a, é um conjugado covalente de interferão beta-1a, produzido em células de ovário de hamster chinês, com 20.000 Dalton (20 kDa) metoxipoli (etilenoglicol), usando uma ligação O-2-metilpropionaldeído. A potência deste medicamento não deve ser comparada a outras proteínas peguizadas ou não-peguizadas da mesma classe terapêutica. **Forma farmacêutica** Solução injetável (injetável). Solução transparente e incolor com pH 4,5-5,1. **Indicações terapêuticas** Plegridy é indicado no tratamento de esclerose múltipla surto-remissão. **Posologia e modo de administração** O tratamento deve ser iniciado sob a vigilância de um médico com experiência no tratamento de esclerose múltipla. Plegridy pode ser administrado por via subcutânea (SC), utilizando uma caneta pré-cheia ou uma seringa pré-cheia de utilização única, ou por via intramuscular (IM), utilizando uma seringa pré-cheia de utilização única. A eficácia do peginterferão beta-1a administrado por via subcutânea foi demonstrada em relação ao placebo. Não estão disponíveis dados comparativos diretos entre peginterferão beta-1a e interferão beta não peguizado ou dados sobre a eficácia de peginterferão beta-1a após mudança de um interferão beta não peguizado. Isto deve ser considerado na mudança de doentes entre interferões peguizados e não peguizados. **Posologia** A dose recomendada de Plegridy é de 125 microgramas, injetada por via SC ou IM, em intervalos de 2 semanas (14 dias). **Início do tratamento** Em geral recomenda-se que os doentes comecem o tratamento SC ou IM com 63 microgramas na 1.ª dose (no dia 0), aumentando para 94 microgramas na 2.ª dose (no dia 14), atingindo a dose total de 125 microgramas na 3.ª dose (no dia 28) e, a partir daí, continuar com a dose total (125 microgramas) em intervalos de 2 semanas (14 dias) (ver Tabela 1a para a utilização SC ou a Tabela 1b para a utilização IM). **Via subcutânea** Está disponível uma embalagem de iniciação contendo as primeiras 2 doses (63 microgramas e 94 microgramas). Tabela 1a: Programa de titulação inicial por via SC

Dose	Tempo*	Quantidade (microgramas)	Rótulo da Seringa
Dose 1	Dia 0	6 3	Laranja
Dose 2	Dia 14	9 4	Az ul
Dose 3	Dia 28	125 (dose total)	Cinzento

\*Doseado em intervalos de 2 semanas (14 dias)

**Via intramuscular** Uma embalagem de dose de administração contém a dose total de 125 microgramas em 1 seringa pré-cheia. Os grampos de titulação Plegridy, concebidos para serem utilizados com a seringa pré-cheia, destinam-se a limitar a dose que é administrada a 63 microgramas (1.ª dose (1/2 dose), grampo de titulação amarelo) e a 94 microgramas (2.ª dose (3/4 dose), grampo de titulação roxo), para o dia 0 e o dia 14, respetivamente. Cada grampo de titulação Plegridy deve ser utilizado uma vez e depois eliminado juntamente com qualquer medicamento restante. Os doentes deverão utilizar a dose total de 125 microgramas (sem necessidade de grampo) a partir do dia 28 (dosagem em intervalos de 14 dias). Tabela 1b: Programa de titulação inicial por via IM

Dose	Tempo*	Quantidade (microgramas)	Grampo de titulação
1.ª dose	Dia 0	6 3	Amarelo
2.ª dose	Dia 14	9 4	R ox o
3.ª dose	Dia 28	125 (dose total)	Sem necessidade de grampo

\*Doseado em intervalos de 2 semanas (14 dias)

A titulação da dose no início do tratamento pode ajudar a atenuar os sintomas gripais que podem ocorrer no início do tratamento com interferões. A utilização profilática e concomitante de tratamentos anti-inflamatórios, analgésicos e/ou antipiréticos pode prevenir ou atenuar os sintomas gripais que ocorrem, por vezes, durante o tratamento com interferão. A mudança da via de administração SC para a IM e vice-versa não foi estudada. Com base na bioequivalência demonstrada entre as duas vias de administração, não se prevê que seja necessária a titulação da dose se for efetuada uma mudança da via SC para a via IM ou vice-versa. Se falhar uma dose, esta deve ser administrada o mais depressa possível: - Se faltam 7 dias ou mais para a próxima dose prevista: os doentes devem administrar a dose em falta imediatamente. O tratamento pode depois continuar com a próxima dose marcada, conforme planeado.

- Se faltam menos de 7 dias para a próxima dose prevista: os doentes devem iniciar um novo esquema de administração de duas semanas, a começar no momento em que administraram a dose em falta. Um doente não deve administrar duas doses de peginterferão beta-1a com intervalo inferior a 7 dias uma da outra. **Populações especiais** **População idosa** A segurança e eficácia de peginterferão beta-1a em doentes com idades superiores a 65 anos, não foram suficientemente estudadas devido ao número limitado deste tipo de doentes incluídos em ensaios clínicos. **Compromisso renal** Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal, com base em dados de um estudo em compromisso renal ligeiro, moderado e grave e doença renal em fase terminal. **Compromisso hepático** Peginterferão beta-1a não foi estudado em doentes com compromisso hepático. **População pediátrica** A segurança e eficácia de peginterferão beta-1a em crianças e adolescentes com idades entre os 0 e 18 anos não foram estabelecidas na esclerose múltipla. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração** Recomenda-se que um profissional de saúde treine os doentes na técnica correta de autoadministração de injeções SC, com a seringa pré-cheia/caneta pré-cheia SC, ou de injeções IM, com as seringas pré-cheias IM, conforme apropriado. Os doentes devem ser aconselhados a alternarem os locais de injeções SC ou IM a cada duas semanas. Os locais usuais para injeções subcutâneas incluem o abdómen, o braço e a coxa. O local usual para a injeção intramuscular é a coxa. Cada caneta/seringa pré-cheia Plegridy para injeção SC é fornecida com a agulha pré-colocada. A seringa pré-cheia Plegridy para utilização IM é fornecida como uma seringa pré-cheia com uma agulha separada para utilização IM. Tanto as seringas pré-cheias IM e SC como as canetas pré-cheias SC destinam-se a uma única utilização e devem ser eliminadas depois de serem usadas. **Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento** Uma vez retirado do frigorífico, deve deixar-se Plegridy atingir a temperatura ambiente (até 25°C) cerca de 30 minutos antes da injeção. Não se devem usar fontes de calor externas, como água quente, para aquecer o medicamento. A seringa pré-cheia Plegridy não deve ser usada se o líquido tiver coloração, estiver turvo ou apresentar partículas em suspensão. O líquido na seringa deve ser transparente e incolor. A caneta pré-cheia Plegridy não pode ser usada a menos que as riscas verdes sejam visíveis na janela de estado da injeção. A caneta pré-cheia Plegridy não pode ser usada se o líquido tiver coloração, estiver turvo ou apresentar partículas em suspensão. O líquido na janela de medicação deve ser transparente e incolor. **Contraindicações** Hipersensibilidade ao interferão beta natural ou recombinante, ou ao peginterferão ou a qualquer um dos excipientes e em doentes com depressão grave e/ou ideação suicida. **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. **Lesão hepática** Foram notificados níveis séricos elevados de transaminases hepáticas, hepatite, hepatite autoimune e casos raros de falência hepática grave com medicamentos de interferão beta. Observaram-se aumentos das enzimas hepáticas com a utilização de peginterferão beta-1a. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais de lesão hepática. **Depressão** Peginterferão beta-1a deve ser administrado com precaução a doentes com patologias depressivas anteriores. A depressão ocorre com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferão. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente ao seu médico prescritor quaisquer sintomas de depressão e/ou de ideação suicida. Os doentes que apresentem depressão devem ser atentamente monitorizados durante a terapêutica e tratados de forma apropriada. Deve considerar-se a descontinuação da terapêutica com peginterferão beta-1a. **Reações de hipersensibilidade** Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade, incluindo casos de anafilaxia,

como uma complicação rara do tratamento com interferão beta, incluindo peginterferão beta-1a. Os doentes devem ser aconselhados a descontinuar o tratamento com peginterferão beta-1a e a procurar ajuda médica imediata se tiverem sinais e sintomas de anafilaxia ou de hipersensibilidade grave. O tratamento com peginterferão beta-1a não deve ser reiniciado. Reações no local de injeção Foram notificadas reações no local de injeção, incluindo necrose

no local de injeção, com a utilização subcutânea de interferão beta. Para minimizar o risco de reações no local de injeção, os doentes devem receber instruções sobre técnicas assépticas de injeção. O procedimento para autoadministração pelo doente deve ser revisto periodicamente especialmente se tiverem ocorrido reações no local de injeção. Se o doente apresentar alguma fenda na pele, que possa ser acompanhada por edema ou drenagem de líquido do local de injeção, o doente deve ser aconselhado a falar com o seu médico. Um doente tratado com peginterferão beta-1a nos ensaios clínicos apresentou necrose no local de injeção com peginterferão beta-1a SC. A suspensão da terapêutica após um único local de necrose depende da extensão da mesma. **Diminuição das contagens sanguíneas periféricas** Foram notificadas contagens diminuídas do sangue periférico em todas as linhagens celulares, incluindo casos raros de pancitopenia e trombocitopenia grave em doentes a receberem interferão beta. Observaram-se citopenias, incluindo casos raros de neutropenia e trombocitopenia graves, em doentes tratados com peginterferão beta-1a. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sintomas ou sinais de contagens sanguíneas diminuídas. **Doenças renais e urinárias Síndrome nefrótica (efeitos de classe)** Foram notificados casos de síndrome nefrótica com diferentes nefropatias subjacentes, incluindo glomerulosclerose segmentar e focal com colapso (GSFC), nefropatia de lesão mínima (NLM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GMP) e glomerulopatia membranosa (GM), durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em vários momentos durante o tratamento, podendo ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se a monitorização periódica dos sinais ou sintomas precoces, por exemplo, edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em doentes com maior risco de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica e a descontinuação do tratamento com peginterferão beta-1a deve ser considerada. **Compromisso renal grave** Deve ter-se precaução ao administrar peginterferão beta-1a a doentes com compromisso renal grave. **Microangiopatia trombótica (MAT) (efeitos de classe)** Foram notificados casos de MAT, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, com medicamentos contendo interferão beta. Foram notificados acontecimentos em vários momentos durante o tratamento, podendo ocorrer várias semanas ou vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As características clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo confusão, parestia) e compromisso renal. As alterações laboratoriais sugestivas de MAT incluem diminuição das contagens plaquetárias, aumento da lactodesidrogenase (LDH) plasmática devido a hemólise e presença de esquizócitos (fragmentação de eritrócitos) em esfregaço de sangue. Portanto, se forem observadas características clínicas de MAT, é recomendado a realização de mais análises dos níveis de plaquetas no sangue, LDH plasmática, esfregaços de sangue e função renal. Se for diagnosticada MAT, é necessário tratamento imediato (deve considerar-se plasmafereze) e recomenda-se a descontinuação imediata de peginterferão beta-1a. **Alterações laboratoriais** As alterações laboratoriais estão associadas com a utilização de interferões. Além dos exames laboratoriais que são normalmente necessários para monitorizar doentes com esclerose múltipla, recomenda-se contagens sanguíneas completas e diferenciais, contagem de plaquetas e análise de bioquímica sanguínea, incluindo testes de função hepática [por exemplo, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransaminase (ALT)], antes do início da terapêutica e em intervalos regulares após a introdução da terapêutica com peginterferão beta-1a, e depois periodicamente, mesmo na ausência de sintomas clínicos. Doentes com mielossupressão podem necessitar de uma monitorização mais intensa da contagem de células sanguíneas com contagens diferenciais e de plaquetas. Foram observados casos de hipotireoidismo e hipertireoidismo com a utilização de medicamentos contendo interferão beta. Recomenda-se proceder a análises regulares da função tiroideia em doentes com antecedentes de disfunção da tiroide ou conforme for clinicamente indicado. **Convulsão** Peginterferão beta-1a deve ser administrado com precaução a doentes com história de convulsões, aos que estão a ser tratados com anti-epiléticos, particularmente se a sua epilepsia não estiver devidamente controlada com anti-epiléticos. **Doença cardíaca** Foi notificado agravamento de doença cardíaca em doentes a receberem interferão beta. A incidência de reações cardiovasculares foi semelhante entre o grupo de tratamento com peginterferão beta-1a (125 microgramas em intervalos de 2 semanas) e o grupo placebo (7% em cada grupo). Não foram registadas reações cardiovasculares graves em doentes que receberam peginterferão beta-1a no estudo ADVANCE. No entanto, doentes com doença cardíaca preexistente e significativa, como insuficiência cardíaca congestiva, doença das artérias coronárias ou arritmias, devem ser monitorizados para avaliar o agravamento do seu estado cardíaco, particularmente durante o início do tratamento. **Imunogenicidade** Os doentes podem desenvolver anticorpos contra peginterferão beta-1a. Os dados de doentes tratados até 2 anos com peginterferão beta-1a administrado por via SC sugerem que menos de 1% (5/715) desenvolveram anticorpos neutralizantes persistentes contra a fração interferão beta-1a do peginterferão beta-1a. Os anticorpos neutralizantes têm o potencial de reduzir a eficácia clínica. Contudo, o desenvolvimento de anticorpos contra a fração interferão do peginterferão beta-1a não teve um impacto perceptível na segurança ou eficácia clínica, embora a análise seja limitada devido à baixa incidência de imunogenicidade. Três por cento dos doentes (18/681) desenvolveram anticorpos persistentes à fração PEG do peginterferão beta-1a. No estudo clínico realizado, o desenvolvimento de anticorpos contra a fração PEG do peginterferão beta-1a não teve um impacto perceptível na segurança ou eficácia clínica (incluindo a taxa anualizada de surtos, lesões na ressonância magnética (RM) e progressão da incapacidade). **Compromisso hepático** Recomenda-se precaução e cuidadosa monitorização ao administrar peginterferão beta-1a a doentes com compromisso hepático grave. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais de lesão hepática e devem ser tomadas precauções na utilização simultânea de interferões e outros medicamentos associados a lesão hepática. **Teor em sódio** Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** Não foram realizados estudos de interação. Os estudos clínicos indicam que os doentes com esclerose múltipla podem receber peginterferão beta-1a e corticosteroides durante os surtos. Tem sido notificado que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 no ser humano e nos animais. Recomenda-se precaução quando peginterferão beta-1a é administrado em associação com medicamentos que apresentam um índice terapêutico estreito e são muito dependentes do sistema do citocromo P450 hepático para a depuração, como por exemplo, algumas classes de anti-epiléticos e de antidepressivos. **Efeitos indesejáveis** **Resumo do perfil de segurança** As reações adversas ao medicamento mais frequentes (com uma incidência mais elevada do que o placebo) para peginterferão beta-1a 125 microgramas, administrado por via subcutânea em intervalos de 2 semanas, foram: eritema no local de injeção, estado gripal, pirexia, cefaleia, mialgia, arrepios, dor no local de injeção, astenia, prurido no local de injeção e artralgia. As reações adversas mais frequentemente notificadas que levaram à descontinuação da terapêutica em doentes tratados com peginterferão beta-1a 125 microgramas, administrado por via subcutânea em intervalos de 2 semanas, foram doença similar a gripe (<1%). **Resumo tabelar das reações adversas pela via de administração subcutânea** Em estudos clínicos, um total de 1468 doentes receberam peginterferão beta-1a SC até às 278 semanas, com uma exposição geral equivalente de 4217 doentes-ano. 1285 doentes receberam pelo menos 1 ano, 1124 doentes receberam pelo menos 2 anos, 947 doentes receberam pelo menos 3 anos e 658 doentes receberam pelo menos 4 anos de tratamento com peginterferão beta-1a. A experiência na fase aleatorizada, não controlada (ano 2), do estudo ADVANCE e no estudo de extensão ATTAIN (tratamento recebido até 4 anos) foi consistente com a experiência da fase de um ano, controlada por placebo, do estudo ADVANCE. O resumo tabelar das reações adversas ao medicamento resume as reações adversas ao medicamento (incidência superior a placebo e com uma possibilidade razoável de causalidade) de 512 doentes tratados com peginterferão beta-1a 125 microgramas SC em intervalos de 2 semanas e de 500 doentes que receberam placebo até às 48 semanas e dos dados de pós-comercialização. As reações adversas ao medicamento são apresentadas de acordo com os termos MedDRA das classes de sistemas de órgãos MedDRA. A frequência das reações adversas apresentadas abaixo, é expressa de acordo com as categorias seguintes: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). **Resumo tabelar das reações adversas ao medicamento** **Doenças do sangue e do sistema linfático** Trombocitopenia (Pouco frequentes), Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémica hemolítica\* (Raros); **Doenças do sistema imunitário** Angioedema, Hipersensibilidade (Pouco frequentes), Anafilaxia (Desconhecido); **Perturbações do foro psiquiátrico** Depressão (Frequentes); **Doenças do sistema nervoso** Cefaleia (Muito frequentes), Convulsão (Pouco frequentes); **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** Hipertensão arterial pulmonar (Desconhecido); **Doenças gastrointestinais** Náusea, Vômitos (Frequentes); **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** Alopecia, Prurido (Frequentes), Urticária (Pouco frequentes); **Afeções musculoesqueléticas dos tecidos conjuntivos** Mialgia, Artralgia (Muito frequentes); **Doenças renais e urinárias** Síndrome nefrótica, glomerulosclerose (raros); **Perturbações gerais e alterações no local de administração** Estado gripal, Pirexia, Arrepios, Eritema no local de injeção, Dor no local de injeção, Astenia (Muito frequentes), Hipertermia, Inflamação no local de injeção, Dor, Hematoma no local de injeção, Inchaço no local de injeção, Edema no local de injeção, Erupção cutânea no local de injeção, Calor no local de injeção, Descoloração no local de injeção (Frequentes); Necrose no local de injeção (Raros); **Exames complementares de diagnóstico** Alanina aminotransferase aumentada, Aspartato aminotransferase aumentada, Gama-glutamilttransferase aumentada, Contagem de glóbulos brancos diminuída, Hemoglobina diminuída, Temperatura corporal aumentada (Frequentes), Contagem de plaquetas diminuída (Pouco frequentes). \*Efeito de classe para medicamentos contendo interferão beta. **Descrição de reações adversas selecionadas pela via de administração subcutânea** **Sintomas gripais** 47% dos doentes que receberam peginterferão beta-1a 125 microgramas em intervalos de 2 semanas e 13% dos doentes que receberam placebo apresentaram sintomas gripais. A incidência de sintomas gripais (por exemplo, doença similar a gripe, arrepios, hiperpirexia, dor musculoesquelética, mialgia, dor, pirexia) foi mais elevada no início do tratamento e em

geral diminuiu durante os primeiros 6 meses. Dos doentes que notificaram sintomas gripais, 90% referiram-nos como sendo de gravidade ligeira ou moderada. Nenhum foi considerado de natureza grave. Menos de 1% dos doentes que receberam peginterferão beta-1a durante a fase controlada por placebo do estudo ADVANCE descontinuaram o tratamento devido a sintomas gripais. Um estudo sem ocultação em doentes que passaram da terapêutica com interferão beta para peginterferão beta-1a avaliou o início do aparecimento e a duração de sintomas gripais tratados profilaticamente. Em doentes com sintomas gripais, o tempo mediano até ao aparecimento foi de 10 horas (intervalo interquartil, 7 a 16 horas) após a injeção, e a duração mediana foi de 17 horas (intervalo interquartil, 12 a 22 horas). **Reações no local de injeção** As reações no local de injeção (por exemplo, eritema no local de injeção, dor, prurido, ou edema) foram notificadas por 66% dos doentes que receberam peginterferão beta-1a 125 microgramas em intervalos de 2 semanas, em comparação a 11% dos doentes que receberam placebo. Eritema no local de injeção foi a reação mais frequentemente notificada. Dos doentes que apresentaram reações no local de injeção, 95% referiram-nas como sendo de gravidade ligeira ou moderada. Um doente no total de 1468 doentes que receberam peginterferão beta-1a nos estudos clínicos apresentou necrose no local de injeção, que foi resolvida com tratamento médico padronizado.

**Anomalias das transaminases hepáticas** A incidência de transaminases hepáticas aumentadas foi superior em doentes a receberem peginterferão beta-1a em comparação com placebo. A maioria dos aumentos nas enzimas foram <3 vezes o limite superior normal (LSN). Elevações da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (> 5 vezes LSN), foram notificadas em 1% e <1% dos doentes tratados com placebo e 2% e <1% dos doentes tratados com peginterferão beta-1a, respetivamente. Os aumentos plasmáticos das transaminases hepáticas combinados com aumento da bilirrubina foram observados em dois doentes com alterações de testes hepáticos pré-existentes, antes de receberem peginterferão beta-1a nos ensaios clínicos. Ambos os casos foram resolvidos após descontinuação do medicamento.

**Alterações hematológicas** Observaram-se diminuições nas contagens de glóbulos brancos no sangue de <math>3,0 \times 10^9 / l</math> em 7% dos doentes a receberem peginterferão beta-1a e em 1% dos doentes a receberem placebo. As contagens médias de glóbulos brancos mantiveram-se dentro dos limites normais em doentes tratados com peginterferão beta-1a. As diminuições nas contagens de glóbulos brancos não foram associadas a um maior risco de infeções ou infeções graves. A incidência de diminuições, com potencial significado clínico, nas contagens de linfócitos (<math>0,5 \times 10^9 / l</math>) (<1%), contagens de neutrófilos (<math>1,0 \times 10^9 / l</math>) (<1%) e contagens plaquetárias (<math>100 \times 10^9 / l</math>) (<1%) foram semelhantes em doentes tratados com peginterferão beta-1a em comparação com doentes tratados com placebo. Dois casos graves foram notificados em doentes tratados com peginterferão beta-1a: um doente (<1%) sofreu trombocitopenia grave (contagem plaquetária <math>10 \times 10^9 / l</math>), outro doente (<1%) sofreu neutropenia grave (contagem de neutrófilos <math>0,5 \times 10^9 / l</math>). Em ambos os doentes as contagens celulares recuperaram após a descontinuação de peginterferão beta-1a. Observaram-se diminuições ligeiras nas contagens médias de glóbulos vermelhos em doentes tratados com peginterferão beta-1a. A incidência de diminuições, com potencial significado clínico, nas contagens de glóbulos vermelhos (<math>3,3 \times 10^{12} / l</math>) foi semelhante em doentes tratados com peginterferão beta-1a e doentes tratados com placebo.

**Reações de hipersensibilidade** Foram notificadas reações de hipersensibilidade em 16% dos doentes tratados com peginterferão beta-1a 125 microgramas em intervalos de 2 semanas e 14% dos doentes que receberam placebo. Menos de 1% dos doentes tratados com peginterferão beta-1a apresentaram uma reação grave de hipersensibilidade (por exemplo, angioedema, urticária) e recuperaram prontamente após o tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteróides. Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia (frequência desconhecida), após a administração de peginterferão beta-1a.

**Hipertensão arterial pulmonar** Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, incluindo até vários anos após o início do tratamento com o interferão beta.

**Via de administração intramuscular** Um estudo cruzado sem ocultação envolveu 136 indivíduos para avaliar a bioequivalência de doses únicas de 125 microgramas de peginterferão beta-1a administradas através de injeção SC e IM em voluntários saudáveis. As reações adversas mais frequentemente notificadas (com uma incidência >10% em cada braço) em ambos os períodos de tratamento foram arrepios (35,6% em IM versus 26,9% em SC), dor (22,0% em IM versus 14,2% em SC), dor no local de injeção (11,4% em IM versus 14,9% em SC), eritema no local de injeção (2,3% em IM versus 25,4% em SC) e cefaleia (35,6% em IM versus 41,0% em SC). Foram notificadas reações no local de injeção com menos frequência na administração IM (14,4%) em comparação com a administração SC (32,1%). Foi notificado um nível anormal de proteína na urina em 1/130 (0,8%) para o braço SC e em 4/131 (3,1%) no grupo IM sem quaisquer reações adversas ao medicamento associadas.

**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 diretamente ao INFARMED, I.P. através do Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53 1749 - 004 Lisboa Tel: +351 21 798 73

73 Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt) **TITULAR DA AIM** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Países Baixos **REPRESENTANTE LOCAL** Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** 12/2020 **Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular de autorização no mercado. RCM disponibilizado a pedido.**