

NEULASTIM® (pegfilgrastim)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Solução Injetável

6 mg

BULA DO
PROFISSIONAL DE
SAÚDE



NEULASTIM®
pegfilgrastim

Fator de Crescimento Hematopoietico

APRESENTAÇÕES

Caixa com 1 seringa preenchida, com protetor de seringa manual, com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim.
Caixa com 1 seringa preenchida, para ser utilizada com *on-body injector*, com 0,64 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim.

VIA SUBCUTÂNEA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém:

Pegfilgrastim.....	6 mg/0,6 mL**
Excipientes: ácido acético glacial*, hidróxido de sódio*, sorbitol, polissorbato 20, água para injetáveis.....	6 mg
	q.s.

*acetato de sódio é formado através da titulação de ácido acético glacial com hidróxido de sódio.

**Cada seringa preenchida para ser utilizada com *on-body injector* contém 0,64 mL de solução injetável.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NEULASTIM é indicado para redução na duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com quimioterapia citotóxica para malignidade (exceto leucemia mieloide crônica e síndromes mielodisplásicas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em dois estudos clínicos pivotais, randomizados, duplo-cegos em pacientes de alto risco com câncer de mama em estadios II-IV, submetidos à quimioterapia mielosupressora composta por doxorrubicina e docetaxel, o uso de NEULASTIM administrado uma única vez por ciclo reduziu a duração da neutropenia e a incidência de neutropenia febril de forma semelhante ao observado com as administrações diárias de filgrastim (mediana de 11 administrações diárias). Na ausência de terapia de suporte com fator de crescimento, esse esquema quimioterápico resultou em neutropenia de grau 4 com duração média de 5 a 7 dias, e em uma incidência de neutropenia febril de 30 a 40%. Em um destes estudos (n = 157), em que se empregou uma dose fixa de pegfilgrastim de 6 mg, a duração média de neutropenia de grau 4 foi de 1,8 dias para o grupo de pegfilgrastim e de 1,6 dias no grupo do filgrastim (diferença de 0,23 dias, 95% IC de -0,15; 0,63). Durante todo o estudo, a taxa de neutropenia febril foi de 13% nos pacientes tratados com pegfilgrastim e de 20% nos pacientes tratados com filgrastim (diferença 7%, 95% IC de -19%; 5%). Em um segundo estudo (n = 310), em que se empregou uma dose ajustada ao peso (100 µg/kg), a duração média da neutropenia de grau 4 no grupo tratado com NEULASTIM foi de 1,7 dias e de 1,8 dias no grupo tratado com filgrastim (diferença 0,03 dias, 95% IC de -0,36; 0,30). A taxa global de neutropenia febril foi de 9% nos pacientes tratados com pegfilgrastim e de 18% nos pacientes tratados com filgrastim (diferença de 9%, 95% IC de -16,8%; -1,1%).

Em um estudo clínico controlado com placebo, duplo-cego em pacientes com câncer de mama, o efeito de pegfilgrastim sobre a incidência de neutropenia febril foi avaliado após uma administração de um esquema quimioterápico associado a uma taxa de neutropenia febril de 10 a 20% (docetaxel 100 mg/m² a cada 3 semanas, durante 4 ciclos). Novocentos e vinte e oito pacientes foram randomizados para receber uma dose única de pegfilgrastim ou placebo, aproximadamente 24 horas (Dia 2) após a quimioterapia em cada ciclo. A incidência de neutropenia febril foi inferior nos pacientes randomizados para receber pegfilgrastim, em comparação aos que receberam placebo (1% versus 17%, p < 0,001). A incidência de hospitalizações e de uso de anti-infecciosos IV associados ao diagnóstico clínico de neutropenia febril foi menor no grupo que usou pegfilgrastim comparado ao placebo (1% versus 14%, p < 0,001; e 2% versus 10%, p < 0,001).

Um estudo clínico pequeno (n = 83), de Fase II, randomizado, duplo-cego realizado com pacientes recebendo quimioterapia para leucemia mieloide aguda *de novo*, comparou pegfilgrastim (dose única de 6 mg) com filgrastim administrado durante a quimioterapia de indução. O tempo mediano para a recuperação de neutropenia grave foi estimado em 22 dias, nos dois grupos de tratamento. O resultado a longo prazo não foi estudado (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Em um estudo clínico de Fase I (n = 253), de grupo paralelo, randomizado, dose única, realizado em indivíduos saudáveis, a exposição (perfis de tempo e concentração sérica média) de pegfilgrastim administrado por injeção manual e pelo *on-body injector* foi comparável. A taxa (C_{max}) e a extensão (AUC_{0-inf}) da absorção de pegfilgrastim administrado pelo *on-body injector* foram semelhantes às da injeção manual da seringa preenchida. As razões médias geométricas dos mínimos quadrados (IC de 90%) (*on-body injector* para injeção manual) foram de 0,97 (0,83, 1,14) para C_{max} e 1,00 (0,84, 1,20) para AUC_{0-inf} dentro do limite de bioequivalência pré-especificado de 0,80, 1,25, e estabeleceu-se bioequivalência entre os dois métodos de administração de uma dose única de 6 mg de pegfilgrastim.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: imunoestimulantes, fator estimulador de colônia, Código ATC: L03AA13.

O fator estimulador de colônias de granulócitos humanos (*G-CSF*) é uma glicoproteína que regula a produção e a liberação de neutrófilos da medula óssea. O pegfilgrastim é um conjugado covalente do *G-CSF* humano recombinante (*r-metHuG-CSF*) com uma molécula única de polietilenoglicol (PEG) de 20 kD. O pegfilgrastim é uma forma de filgrastim de longa duração devido à depuração renal diminuída. Foi demonstrado que pegfilgrastim e filgrastim apresentam o mesmo mecanismo de ação, causando acentuado aumento no número de neutrófilos no sangue periférico dentro de 24 horas,

com aumentos mínimos dos monócitos e/ou linfócitos. Da mesma forma que filgrastim, os neutrófilos produzidos em resposta a pegfilgrastim apresentam função normal ou aumentada, conforme demonstrado em ensaios sobre a função quimiotática e fagocítica. Assim como outros fatores de crescimento hematopoético, o *G-CSF* demonstrou estimuladoras *in vitro* possuir propriedades estimuladoras sobre as células endoteliais humanas. O *G-CSF* pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro*, incluindo células malignas, e efeitos similares podem ser observados em algumas células não mieloides *in vitro*.

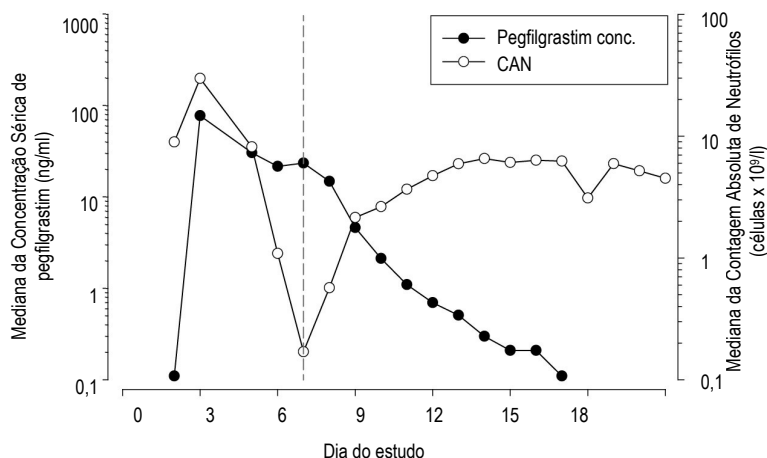
Farmacocinética

Absorção - Após uma administração subcutânea única de pegfilgrastim, o pico da concentração sérica de pegfilgrastim ocorre dentro de 16 a 120 horas.

Distribuição - As concentrações séricas de pegfilgrastim são mantidas durante o período de neutropenia após quimioterapia mielossupressora.

Eliminação - A eliminação de pegfilgrastim não é linear com relação à dose, e a depuração sérica de pegfilgrastim diminui com o aumento da dose. O pegfilgrastim parece ser eliminado, principalmente, pela depuração mediada pelos neutrófilos que se tornam saturados com doses mais elevadas. Consistente com um mecanismo de depuração autorregulado, a concentração sérica de pegfilgrastim diminui rapidamente após o início da recuperação dos neutrófilos (vide Figura 1).

Figura 1. Perfil da Mediana da Concentração Plasmática de pegfilgrastim e Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) em Pacientes Submetidos à Quimioterapia após uma Injeção Única de 6 mg



Farmacocinética em populações especiais

Alterações da Função Renal e Hepática - Devido ao mecanismo de depuração mediada por neutrófilos, não se espera que a farmacocinética do pegfilgrastim seja afetada por disfunção renal ou hepática. Em um estudo clínico aberto com dose única (n = 31), vários estágios de comprometimento renal, incluindo insuficiência renal em estágio final, não tiveram impacto na farmacocinética do pegfilgrastim.

População Geriátrica - Dados limitados indicam que a farmacocinética de pegfilgrastim em pacientes idosos (> 65 anos) é semelhante à de adultos.

Segurança Pré-clínica

Teratogenicidade - Não foram observados efeitos adversos nas ninhadas de ratas prenhas que receberam pegfilgrastim por via subcutânea, mas em coelhos, pegfilgrastim causou toxicidade embriofetal (perda fetal) em doses cumulativas de aproximadamente 4 vezes a dose humana recomendada, o que não ocorreu quando coelhas prenhas foram expostas à dose humana recomendada. Em estudos conduzidos em ratos, observou-se que pegfilgrastim pode atravessar a placenta. Estudos em ratos indicaram que o desempenho reprodutivo, a fertilidade, o ciclo estral, o número de dias entre o acasalamento e a cópula e a sobrevivência intrauterina não foram afetados por pegfilgrastim administrado por via subcutânea. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida.

Outros - Os dados de estudos pré-clínicos convencionais de toxicidade de doses repetidas revelaram os efeitos farmacológicos esperados incluindo o aumento da contagem leucocitária, hiperplasia mieloide da medula óssea, hematopoiese extramedular e esplenomegalia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados em **Composição**.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Dados clínicos limitados sugerem um efeito comparável entre pegfilgrastim e filgrastim no tempo de recuperação da neutropenia grave em pacientes com leucemia mieloide aguda *de novo*, (vide **“RESULTADOS DE EFICÁCIA”**). No entanto, os efeitos de NEULASTIM a longo prazo não foram ainda estabelecidos em leucemia mieloide aguda (LMA), portanto, pegfilgrastim deve ser utilizado com cautela nesta população de pacientes.

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

A segurança e eficácia de NEULASTIM não foram ainda investigadas em pacientes com síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide crônica e em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) secundária. Portanto, não deve ser usado em tais pacientes. Deve-se ter cuidado especial na distinção de um diagnóstico de transformação blástica de leucemia mieloide aguda em leucemia mieloide crônica.

A segurança e a eficácia da administração de NEULASTIM em pacientes portadores de LMA *de novo* com < 55 anos de idade com citogenética t(15;17) não foram estabelecidas.

A segurança e a eficácia de NEULASTIM não foram investigadas em pacientes recebendo altas doses de quimioterapia. Este produto não deve ser utilizado para aumentar a dose da quimioterapia citotóxica além dos regimes posológicos estabelecidos.

Eventos Adversos Pulmonares - Reações adversas pulmonares incomuns, em particular pneumonia intersticial, foram relatadas após a administração do G-CSF. Pacientes com um histórico recente de infiltrados pulmonares ou pneumonia podem ter um risco maior (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

O início de sinais pulmonares, como tosse, febre e dispneia, em associação com sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e deterioração da função pulmonar concomitantemente com o aumento do número de neutrófilos, podem corresponder a sinais preliminares indicativos da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Em tais circunstâncias, o uso de NEULASTIM deve ser descontinuado a critério do médico, e o tratamento apropriado deve ser instituído (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Glomerulonefrite - Glomerulonefrite tem sido relatada em pacientes tratados com filgrastim e pegfilgrastim. Geralmente, os eventos de glomerulonefrite são resolvidos após a redução da dose ou a descontinuação de filgrastim e pegfilgrastim. Monitoramento por urinalise é recomendado.

Síndrome do Extravasamento Capilar - Síndrome de extravasamento capilar foi relatada após a administração do G-CSF e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os pacientes que desenvolverem sintomas de síndrome de extravasamento capilar sistêmica devem ser monitorados rigorosamente, e devem receber tratamento sintomático padrão, o que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Esplenomegalia e Ruptura Esplênica - Casos geralmente assintomáticos, de esplenomegalia e casos de ruptura esplênica, incluindo alguns casos fatais, foram relatados após a administração de pegfilgrastim (vide “REAÇÕES ADVERSAS”). Portanto, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitoradas (exemplo: exame clínico, ultrassonografia). Um diagnóstico de ruptura esplênica deve ser considerado em pacientes relatando dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro esquerdo.

Trombocitopenia e Anemia - O tratamento isolado com NEULASTIM não exclui a possibilidade de trombocitopenia e de anemia, pois a dose completa da quimioterapia mielosupressiva é mantida conforme o regime prescrito. Monitoramento regular da contagem plaquetária e hematócrito é recomendado. Deve-se ter cuidado especial ao administrar agentes quimioterápicos isolados ou em combinação que sejam conhecidos por causar trombocitopenia grave.

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda em pacientes com câncer de mama e de pulmão - No cenário do estudo observacional pós-comercialização, pegfilgrastim em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia foi associado ao desenvolvimento de síndrome mielodisplásica (SMD) e de leucemia mieloide aguda (LMA) em pacientes com câncer de mama e de pulmão (vide “REAÇÕES ADVERSAS”). Pacientes com câncer de mama e de pulmão devem ser monitorados para aparecimento de sinais e sintomas de SMD/LMA.

Dose Parcial ou Perda devido a Falha ou Mau Funcionamento do Dispositivo - Foram reportadas doses parciais ou perdas em pacientes recebendo pegfilgrastim através do on-body injector (OBI) devido a falha ou mau funcionamento do dispositivo. Em caso de dose parcial ou perda, os pacientes podem ter um risco aumentado de eventos como neutropenia, neutropenia febril e/ou infecção em comparação com a dose administrada corretamente. Os pacientes que usam o OBI devem ser instruídos a notificar o profissional de saúde imediatamente caso suspeitem que o dispositivo não tenha funcionado como esperado a fim de determinar a necessidade de dose de substituição de pegfilgrastim.

Anemia Falciforme - Crises falciformes foram associadas com o uso de pegfilgrastim em pacientes com traço falciforme ou doença falciforme (vide “REAÇÕES ADVERSAS”). Portanto, os médicos devem ter cautela ao prescreverem NEULASTIM a pacientes com traço falciforme ou anemia falciforme, devem monitorar apropriadamente os parâmetros clínicos e laboratoriais, e devem estar atentos à possível associação deste medicamento com esplenomegalia e com uma crise vaso-oclusiva.

Leucocitose - Contagens de leucócitos (*WBC*) de $100 \times 10^9/L$ ou superiores foram observadas em menos de 1% dos pacientes tratados com NEULASTIM. Não foi relatado nenhum evento adverso atribuível a esse grau de leucocitose. Esse aumento de leucócitos é transitório, geralmente observado entre 24 e 48 horas após a administração, e é consistente com o efeito farmacodinâmico desse medicamento. Consistente com os efeitos clínicos e com a possível leucocitose, a contagem de *WBC* deve ser feita em intervalos regulares durante o tratamento. Se a contagem de leucócitos exceder $50 \times 10^9/L$ após o nadir esperado, esse medicamento deve ser descontinuado imediatamente.

Hipersensibilidade - Hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorrem no tratamento inicial ou subsequente, foi relatada em pacientes tratados com NEULASTIM. Descontinuar permanentemente NEULASTIM em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar NEULASTIM a pacientes com um histórico de hipersensibilidade a pegfilgrastim ou filgrastim. Se uma reação alérgica séria ocorrer, tratamento apropriado deve ser instituído, com acompanhamento rigoroso do paciente durante vários dias.

Síndrome de Stevens-Johnson - A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que pode ameaçar a vida ou ser fatal, foi relatada como rara em associação ao tratamento com pegfilgrastim. Se houver desenvolvimento da SSJ com o uso de pegfilgrastim, então o tratamento com pegfilgrastim não deve ser reiniciado para este paciente.

Imunogenicidade - Assim como todas as proteínas terapêuticas, existe a possibilidade de imunogenicidade. As taxas de geração de anticorpos contra pegfilgrastim geralmente são baixas. Anticorpos de ligação ocorrem conforme esperado com todos os produtos biológicos; todavia, não foram associados com atividade neutralizante até o momento.

Aortite – Aortite foi relatada após administração de G-CSF em pacientes saudáveis e com câncer. Os sintomas experimentados incluíram febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento de marcadores inflamatórios (exemplo proteína c reativa e contagem de glóbulos brancos). A maioria dos casos de aortite foi diagnosticada por tomografia computadorizada e geralmente resolvida após suspensão do G-CSF (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

A segurança e a eficácia de NEULASTIM para a mobilização de células progenitoras sanguíneas em pacientes ou doadores saudáveis não foram devidamente avaliadas.

A proteção da agulha da seringa preenchida contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas.

Esta embalagem contém látex natural

O *on-body injector* utiliza uma fita adesiva acrílica. Para pacientes que apresentam reação à fita adesiva acrílica, o uso deste produto pode resultar em reação alérgica.

O aumento da atividade hematopoética da medula óssea em resposta ao tratamento com fator de crescimento foi associada com achados positivos transitórios nos exames de cintilografia óssea. Este fato deve ser considerado ao interpretar os resultados de exames de cintilografia óssea.

Sorbitol - O efeito aditivo de produtos que contêm sorbitol (ou frutose) administrados concomitantemente a ingestão alimentar de sorbitol (ou frutose) deve ser levado em consideração.

Contém Sorbitol.

Sódio – Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 6 mg de dose, isto é, essencialmente ‘isento de sódio’.

Para melhorar a rastreabilidade de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (*G-CSFs*), o nome comercial do produto administrado deve ser registrado claramente no arquivo do paciente.

Gravidez - Há quantidade limitada ou inexistente de dados sobre o uso de pegfilgrastim em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Segurança Pré-clínica**”). NEULASTIM não é recomendado durante a gravidez e em mulheres férteis que não usam contraceptivos.

Categoria C para gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação - Há poucas informações sobre a excreção de NEULASTIM/metabólitos no leite materno humano, e não se pode descartar um risco para os recém-nascidos/bebês. Deve-se tomar a decisão de descontinuar a amamentação ou descontinuar/não receber o tratamento com NEULASTIM levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano:

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade - O pegfilgrastim não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade de ratos machos e fêmeas em doses semanais cumulativas aproximadamente 6 a 9 vezes maiores do que a dose humana recomendada (com base na área de superfície corporal) (vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Segurança Pré-clínica**”).

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas - A influência de NEULASTIM sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas é nula ou insignificante.

População pediátrica – A segurança e a eficácia de NEULASTIM em crianças não foram estabelecidas. Dados atualmente disponíveis são descritos na seção **REAÇÕES ADVERSAS**, porém nenhuma recomendação de dose pode ser feita.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido a potencial sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica, NEULASTIM deve ser administrado pelo menos 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica. Em estudos clínicos, NEULASTIM foi administrado com segurança 14 dias antes da quimioterapia. O uso concomitante de NEULASTIM com qualquer agente quimioterápico não foi avaliado em pacientes. Em modelos animais, a administração concomitante de NEULASTIM com 5-fluorouracil (5-FU) ou outros antimetabólicos demonstrou potencializar a mielossupressão.

Possíveis interações com outros fatores de crescimento hematopoéticos e citocinas não foram investigadas especificamente em estudos clínicos.

Lítio - O potencial para interação com lítio, que também favorece a liberação de neutrófilos, não foi especificamente investigado. Não há evidências de que tal interação possa ser prejudicial.

A segurança e a eficácia NEULASTIM não foram avaliadas em pacientes recebendo quimioterapia associada com mielossupressão mais tardia, como as nitrosoureas.

Não foram realizados estudos específicos de interação ou de metabolismo, mas os estudos clínicos não indicaram interação entre NEULASTIM e quaisquer outros produtos medicinais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2°C a 8°C).

NEULASTIM pode ser exposto à temperatura ambiente (não superior a 30°C) por um único período máximo de até 72 horas. Se NEULASTIM for deixado em temperatura ambiente por mais de 72 horas, deve ser descartado.

A seringa preenchida para ser utilizada com o *on-body injector* pode ser exposta à temperatura ambiente por um período máximo de 36 horas antes de preencher o *on-body injector*.

Não congelar. A exposição acidental a temperaturas de congelamento por um único período inferior a 24 horas não afeta negativamente a estabilidade de NEULASTIM.

Manter o produto na embalagem externa para protegê-lo da luz.

Antes da administração, a solução de NEULASTIM deve ser inspecionada visualmente para se assegurar que não contém partículas. Apenas uma solução límpida e incolor deve ser administrada.

O *on-body injector* só pode ser utilizado com a seringa preenchida de NEULASTIM presente no kit. A seringa preenchida de NEULASTIM para administração manual não deve ser utilizada com o *on-body injector*.

Agitação excessiva pode causar agregação de pegfilgrastim, o que o torna biologicamente inativo.

Deixe que a seringa preenchida para administração manual e a seringa preenchida do kit com *on-body injector* (kit com dispositivo) para administração automática atinjam a temperatura ambiente por 30 minutos antes de usar a seringa.

Prazo de Validade - 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

NEULASTIM é uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com NEULASTIM deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência em oncologia e/ou hematologia.

Posologia

Uma dose de 6 mg (uma única seringa preenchida) de NEULASTIM é recomendada para cada ciclo de quimioterapia, administrada pelo menos 24 horas depois da quimioterapia citotóxica.

Método de Administração

NEULASTIM é injetado subcutaneamente através de:

- Uma seringa preenchida para administração manual; ou
- Uma seringa preenchida com *on-body injector* para administração automática.

6 mg de NEULASTIM para solução injetável em seringa preenchida

As injeções administradas manualmente devem ser aplicadas na coxa, no abdômen ou no braço.

6 mg de NEULASTIM para solução injetável em seringa preenchida com *on-body injector*

O *on-body injector* deve ser preenchido com todo o conteúdo da seringa preenchida. O *on-body injector* deve ser aplicado na pele intacta e não irritada na parte de trás do braço ou no abdômen. A parte de trás do braço só pode ser utilizada se houver um cuidador disponível para monitorar o status do *on-body injector*. Aproximadamente 27 horas após o *on-body injector* ter sido aplicado na pele do paciente, o NEULASTIM será liberado durante aproximadamente 45 minutos. Uma vez preenchido, o *on-body injector* deve ser utilizado para aplicação imediata e pode ser aplicado no mesmo dia da administração da quimioterapia citotóxica, desde que a aplicação seja cronometrada para garantir que o *on-body injector* administre NEULASTIM pelo menos 24 horas após a administração de quimioterapia citotóxica.

O *on-body injector* deve ser utilizado apenas com a seringa preenchida disponibilizada no kit. A seringa preenchida do kit contém solução adicional para compensar o líquido residual retido no *on-body injector* após a liberação de NEULASTIM. Se a seringa preenchida do kit com o *on-body injector* for utilizada para administrar manualmente uma injeção subcutânea, o paciente receberá uma dose maior do que a recomendada. Se a seringa preenchida para administração manual for utilizada com o *on-body injector*, o paciente poderá receber uma dose inferior à dose recomendada.

Para mais informações em como utilizar a seringa preenchida com o *on-body injector* ou a seringa preenchida manual, veja as Instruções de Uso.

Populações Especiais

Pacientes com Insuficiência Renal - Nenhuma alteração de dose é recomendada para pacientes com insuficiência renal, inclusive aqueles com doença renal em estágio final.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram dor óssea (muito comum $\geq 1/10$) e dor musculoesquelética (comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$). A dor óssea geralmente foi de intensidade leve a moderada, transitória e pode ser controlada na maioria dos pacientes com analgésicos convencionais.

Reações do tipo hipersensibilidade, incluindo *rash* cutâneo, urticária, angioedema, dispneia, eritema, rubor e hipotensão, ocorreram no tratamento inicial ou subsequente com NEULASTIM (incomuns $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, podem ocorrer em pacientes recebendo NEULASTIM (incomuns) (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Síndrome do Extravasamento Capilar, que pode ser potencialmente fatal se o tratamento for tardio, foi relatada como incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia seguidos de uma administração de G-CSF; (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e seção “Descrição de Reações Adversas Seleccionadas” abaixo).

Esplenomegalia, geralmente assintomática, é incomum.

Ruptura esplênica, incluindo alguns casos fatais, foi raramente relatada após a administração de pegfilgrastim (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Reações adversas pulmonares incomuns, incluindo pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares e fibrose pulmonar, foram relatadas. Raramente alguns casos resultaram em insuficiência respiratória ou Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), que pode ser fatal (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Casos isolados de crises falciformes foram relatados em pacientes com traço falciforme ou doença falciforme (incomuns em pacientes falciformes) (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Lista Tabulada de Reações Adversas

Os dados da tabela abaixo descrevem reações adversas relatadas em estudos clínicos e informadas espontaneamente. Em cada grupo de frequência, efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente da gravidade.

Reações adversas					
Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muito raro ($< 1/10.000$)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl cistos e pólipos)			Síndrome mielodisplásica ¹ Leucemia mieloide aguda ¹		
Distúrbios do sistema sanguíneo e do sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitose ¹	Anemia falciforme com crise ² Esplenomegalia ² Ruptura esplênica ²		
Distúrbios do Sistema imunológico			Reações de hipersensibilidade; Anafilaxia		
Distúrbios metabólicos e nutricionais			Aumento do ácido úrico		
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça ¹				
Distúrbios vasculares			Síndrome de extravasamento capilar ¹	Aortite	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			Síndrome da Angústia Respiratória Aguda ² Reações adversas pulmonares (pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares e fibrose pulmonar) Hemoptise	Hemorragia pulmonar	
Distúrbios gastrointestinais	Náusea ¹				

Reações adversas					
Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muito raro (< 1/10.000)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Dermatite de contato ¹	Síndrome de Sweet (dermatose neutrofilica febril aguda) ^{1,2} Vasculite cutânea ^{1,2}	Síndrome de StevensJohnson	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor óssea	Dor musculoesquelética (mialgia, artralgia, dor nas extremidades, dor nas costas, dor musculoesquelética, dor no pescoço)			
Distúrbios renais e urinários			Glomerulonefrite ²		
Distúrbios gerais e condições do local da administração		Dor no local da injeção ¹ Reações no local da aplicação ¹ Dor torácica não-cardíaca	Reações no local da injeção ²		
Investigações			Elevações de lactato desidrogenase e fosfatase alcalina ¹ Elevações transitórias de <i>LFT</i> 's para ALT ou AST ¹		

¹ Vide “Descrição de Reações Adversas Seleccionadas” abaixo.

² Essa reação adversa foi identificada na vigilância pós-comercialização, mas não foi observada em estudos clínicos randomizados controlados em adultos. A categoria de frequência foi estimada a partir de um cálculo estatístico com base em 1.576 pacientes tratados com NEULASTIM em nove estudos clínicos randomizados.

Descrição de Reações Adversas Seleccionadas

Casos incomuns de síndrome de Sweet foram relatados, embora em alguns casos malignidades hematológicas de base possam contribuir para a sua ocorrência.

Eventos incomuns de vasculite cutânea foram relatados em pacientes tratados com NEULASTIM. O mecanismo da vasculite em pacientes tratados com NEULASTIM é desconhecido.

Reações no local da injeção, incluindo eritema no local da injeção (incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)), bem como dor no local da injeção (eventos comuns ≥ 1/100 a < 1/10), ocorreram no tratamento inicial ou subsequente com NEULASTIM.

Foram relatadas reações no local de aplicação (incluindo eventos como hemorragia, dor, desconforto, contusão e eritema) com o uso do *on-body injector*.

Foram relatadas dermatites de contato e reações locais na pele, como erupção cutânea, prurido e urticária, com o uso do *on-body injector*, possivelmente indicando uma reação de hipersensibilidade ao adesivo.

Casos comuns de leucocitose (Contagem de Leucócitos [WBC] > 100 x 10⁹/L) foram relatados (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Aumentos reversíveis leves a moderados de ácido úrico e fosfatase alcalina, sem efeitos clínicos associados, foram incomuns; aumentos reversíveis leves a moderados de lactato desidrogenase, sem efeitos clínicos associados, foram incomuns em pacientes tratados com NEULASTIM após quimioterapia citotóxica.

Náusea e dores de cabeça foram muito comumente observadas em pacientes tratados com quimioterapia.

Aumentos incomuns dos testes de função hepática (*LFTs*) para ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) foram observados em pacientes depois de receberem pegfilgrastim após a quimioterapia citotóxica. Esses aumentos foram transitórios e retornaram aos valores basais.

Risco aumentado de desenvolver SMD/LMA depois do tratamento com Neulastim em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia foi observado em um estudo epidemiológico em pacientes com câncer de mama e de pulmão (consulte “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Casos comuns de trombocitopenia foram relatados.

Casos de síndrome de extravasamento capilar sistêmico foram relatados no período de pós-comercialização com o uso de G-CSF. Esses casos geralmente ocorreram em pacientes com doenças malignas avançadas, sepse, naqueles que receberam diversos medicamentos quimioterápicos ou que foram submetidos a aférese (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

População Pediátrica - A experiência em crianças é limitada. Observou-se uma frequência maior de reações adversas graves em crianças mais novas, com idades entre 0 e 5 anos (92%), em comparação a crianças mais velhas, com idades entre 6 a 11 e 12 a 21 anos, respectivamente (80% e 67%) e adultos. A reação adversa mais comumente relatada foi dor óssea (vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**” e “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Farmacocinética**”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidas. Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses únicas de 300 µg/kg foram administradas por via subcutânea em um número limitado de voluntários sadios e pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas sem reações adversas graves. Os eventos adversos foram semelhantes aos das pessoas recebendo baixas doses de pegfilgrastim.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.0244.0005

Importado e Registrado por:
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:
Amgen Manufacturing Limited LLC
Juncos – Porto Rico

0800 264 0800

SAC
sacbrasil@amgen.com



NEU_SOLINJ_VPS_12-1

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
09/12/2025	Pendente	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Bula do Profissional de Saúde: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA 10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,64 ML + APLIC
16/12/2024	1718270/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA 10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,64 ML + APLIC

01/08/2023	0803506/23-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA 10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,64 ML + APLIC
17/05/2023	0500576238	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Instruções de Uso	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA 10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,64 ML + APLIC
01/02/2022	0411926/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA 10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,64 ML + APLIC

21/01/2021	02696561/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA 10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,64 ML + APLIC
------------	---------------	--	----	----	----	----	---	--------	--

11/09/2020	3083400/20-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2020	0078643/20-8	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	29/06/2020	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,64 ML + APLIC
------------	--------------	--	------------	--------------	--	------------	---	--------	---

05/12/2019	05/12/2019	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
20/02/2019	0160097/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2018	0840236/18-1	Notificação de descontinuação definitiva de fabricação ou importação	27/08/2018	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS APRESENTAÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA

29/01/2018	0067863/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
25/10/2017	2143599/17-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2016	1374246/16-9	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	18/04/2016	REAÇÕES ADVERSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
			15/10/2015	909460/15-1	Alteração do Local de Fabricação do Produto a Granel	25/09/2017			
			09/10/2015	2558666/16-3	Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	25/09/2017			
			15/10/2015	0909314/15-1	Inclusão Do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	25/09/2017			

14/07/2016	2078956/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
21/01/2016	1184593/16-7	1056- PRODUTO BIOLOGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
21/10/2015	0927377/15-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2015	0909314/15-1	PRODUTO BIOLOGICO – Inclusão do local de Fabricação do produto em sua embalagem secundária	09/10/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 0,6ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA
			27/07/2015	0684346/15-8	PRODUTO BIOLOGICO – Registro de Produto Novo	14/08/2015	TEXTO INICIAL		