

Neulastim[®]

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda

Solução injetável

10 mg/mL

NEULASTIM®

pegfilgrastim

Fator de Crescimento Hematopoiético

APRESENTAÇÕES

Caixa com 1 seringa preenchida, com ou sem protetor de seringa manual, com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim.

USO SUBCUTÂNEO

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.

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 randomizados, duplo-cegos, e pivotais em pacientes com câncer de mama estágio de alto risco II-IV submetidos a tratamento quimioterápico mielosupressor utilizando 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 àquela observada na administração diária de filgrastim (média de 11 administrações diárias). Na ausência de suporte com fator de crescimento, esse esquema resulta em uma duração média de neutropenia grau 4, de 5 a 7 dias, e em uma incidência de 30 a 40% de neutropenia febril. Em um estudo (n = 157), que empregou dose fixa de pegfilgrastim de 6 mg, a duração média de neutropenia grau 4 no grupo tratado com pegfilgrastim foi de 1,8 dias comparada com 1,6 dias no grupo do filgrastim (diferença de 0,23 dias, 95% IC de -0,15; 0,63). Durante todo o estudo, o índice de neutropenia febril foi de 13% nos pacientes tratados com pegfilgrastim comparado com 20% nos pacientes tratados com filgrastim (diferença 7%, 95% IC de -19%; 5%). Em um segundo estudo (n = 310), que empregou uma dose ajustada ao peso (100 µg/kg), a duração média da neutropenia grau 4 no grupo tratado com NEULASTIM foi de 1,7 dias, em comparação com 1,8 dias no grupo de filgrastim (diferença 0,03 dias, 95% IC de -0,36; 0,30). O índice 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 placebo controlado, duplo-cego em pacientes com câncer de mama, o efeito de pegfilgrastim sobre a incidência de neutropenia febril foi avaliado seguindo administração de um esquema quimioterápico associado com uma taxa de neutropenia febril de 10 a 20% (docetaxel 100 mg/m², a cada 3 semanas, por 4 ciclos). Novencentos e vinte e oito pacientes foram selecionados para receber uma única dose de pegfilgrastim ou placebo, aproximadamente 24 horas (Dia 2) após cada ciclo de quimioterapia. A incidência de neutropenia febril foi mais baixa para pacientes selecionados para receber pegfilgrastim, em comparação aos que receberam placebo (1% contra 17%, p ≤ 0,001). A incidência de hospitalizações e uso de antibióticos IV associado com um diagnóstico clínico de neutropenia febril foi significativamente menor no grupo que usou pegfilgrastim comparado ao placebo (1% contra 14%, p < 0,001; e 2% contra 10%, p < 0,001).

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

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 liberação de neutrófilos a partir da medula óssea. O pegfilgrastim é um conjugado covalente de *G-CSF* recombinante humano (*r-metHuG-CSF*) com uma única molécula de polietilenoglicol (*PEG*) de 20 kd. O pegfilgrastim é uma forma de filgrastim de longa duração devido à reduzida depuração renal. 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 menores 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 testes sobre a função quimiotática e fagocitária. Assim como outros fatores de crescimento hematopoiético, o *G-CSF* apresentou propriedades estimulantes *in vitro* 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*.

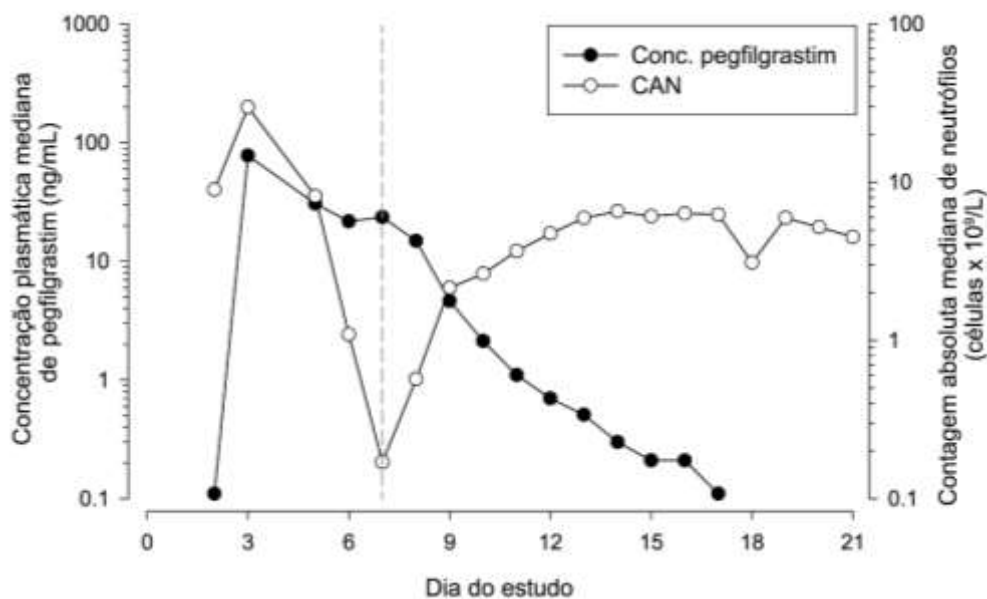
Farmacocinética

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

Distribuição - As concentrações plasmáticas 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 plasmática 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. De acordo com o mecanismo autorregulador de depuração, a concentração plasmática de pegfilgrastim diminui rapidamente no início da recuperação dos neutrófilos (vide Figura 1).

Figura 1. Perfil da Concentração Plasmática Mediana de Pegfilgrastim e Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) em Pacientes Submetidos à Quimioterapia após 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 de pegfilgrastim seja afetada por alterações da função renal ou hepática. Em um estudo aberto de dose única (n = 31), vários estágios de comprometimento renal, incluindo doença renal em estágio final, não tiveram impacto sobre a farmacocinética de pegfilgrastim.

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

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 que os efeitos farmacológicos esperados incluem o aumento do número de leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, hematopoiese extramedular e esplenomegalia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Fatores estimuladores de colônia de granulócitos podem promover o crescimento de células mieloides *in vitro* e efeitos semelhantes podem ser observados em algumas células não mieloides *in vitro*.

A segurança e eficácia de NEULASTIM não foram 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 na distinção entre o diagnóstico de transformações blásticas da leucemia mieloide crônica e o de leucemia mieloide aguda.

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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), em particular pneumonia intersticial, foram relatadas após a administração do *G-CSF*. Pacientes com um histórico recente de infiltrados pulmonares ou pneumonia podem estar em maior risco (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

O início de sinais pulmonares, como tosse, febre e dispnéia, em associação com sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e deterioração da função pulmonar, além do número de neutrófilos aumentado, podem corresponder a sinais preliminares 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 urinálise é recomendado.

Aortite - Aortite foi relatada em pacientes que receberam pegfilgrastim e podem apresentar sinais e sintomas generalizados, como febre e aumento de marcadores inflamatórios. Considere a aortite em pacientes que desenvolvem esses sinais e sintomas sem etiologia conhecida.

Síndrome do Extravasamento Capilar - Síndrome de extravasamento capilar foi relatada após a administração do fator estimulante de colônias de granulócitos e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os pacientes que desenvolverem sintomas de síndrome de extravasamento capilar sistêmico 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 incomuns, mas geralmente assintomáticos, de esplenomegalia e casos incomuns de ruptura esplênica, incluindo alguns casos fatais, foram relatados após a administração de pegfilgrastim (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). Portanto, o tamanho do baço deve ser cuidadosamente monitorado (exemplo: exame clínico, ultrassom). Um diagnóstico de ruptura esplênica deve ser considerado em pacientes relatando dor abdominal alta à esquerda ou dor na extremidade do ombro esquerdo.

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

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 os parâmetros clínicos apropriados e o status laboratorial, e devem estar atentos à possível associação deste medicamento com esplenomegalia e crise vaso-oclusiva.

Leucocitose - Contagens de leucócitos (*WBC*) de $100 \times 10^9/L$ ou maiores foram observadas em menos de 1% dos pacientes tratados com NEULASTIM. Não foi relatado nenhum evento adverso atribuível a esse grau de leucocitose. A elevação dos leucócitos é temporária, geralmente observada entre 24 e 48 horas após a administração, e 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 as contagens de leucócitos excederem $50 \times 10^9/L$ 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.

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.

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.

Atividade hematopoética elevada da medula óssea em resposta ao tratamento com fator de crescimento foi associada com achados positivos temporários nos exames de cintilografia óssea. Isso deve ser levado em conta ao interpretar os resultados de exames de cintilografia óssea.

NEULASTIM contém sorbitol. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem ser tratados com este medicamento.

NEULASTIM contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 6 mg, por exemplo: 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.

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.

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.

Categoria de Risco na Gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido a potencial sensibilidade das células mieloides de rápida divisão 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 promove 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 retardada, 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

Conservar sob refrigeração (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.

Não congelar. A exposição acidental a temperaturas congelantes por um único período de menos de 24 horas não afeta adversamente 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 quanto a material particulado. Apenas uma solução límpida e incolor deve ser injetada.

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

Espere que a seringa preenchida atinja a temperatura ambiente antes de administrar o produto.

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 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. As injeções subcutâneas devem ser aplicadas no abdômen, no braço ou na coxa. Para instruções sobre o manuseio do produto medicinal antes da administração, (vide “**CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**”).

Pacientes com Comprometimento Renal - Nenhuma alteração da dose é recomendada para pacientes com comprometimento renal, inclusive aqueles com doença renal em estágio final.

Instruções de uso para injeção com NEULASTIM seringa preenchida sem protetor de seringa

Esta seção contém informações sobre como administrar uma injeção de NEULASTIM.

Como usar a seringa preenchida de NEULASTIM

NEULASTIM deve ser administrado via injeção subcutânea.

Equipamento

Para administrar uma injeção via subcutânea, será necessário:

- uma nova seringa preenchida de NEULASTIM; e
- lenços umedecidos com álcool ou similares.

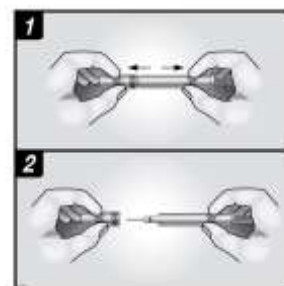
Como proceder antes de aplicar a injeção subcutânea de NEULASTIM

1. Remover, do refrigerador, a seringa.
2. Não agitar a seringa preenchida.
3. **Não** remover a tampa da seringa até que esteja pronta para injetar.
4. Verifique a data de validade no rótulo da seringa preenchida (VAL). Não utilizar caso a data estiver passada, além do último dia do mês indicado.
5. Verifique a aparência de NEULASTIM. Deve ser límpido e incolor. Caso seja observada a presença de partículas, não deve ser utilizado.
6. Para uma aplicação mais confortável, deixar a seringa preenchida por aproximadamente 30 minutos em temperatura ambiente ou segurar delicadamente a seringa preenchida nas mãos por alguns minutos. **Não** aquecer NEULASTIM de outra forma (por exemplo, não aquecer no micro-ondas ou em água quente).
7. **Lavar bem as mãos.**
8. Encontrar uma superfície confortável, bem iluminada e limpa e colocar o equipamento necessário ao alcance.

Como preparar a injeção de NEULASTIM

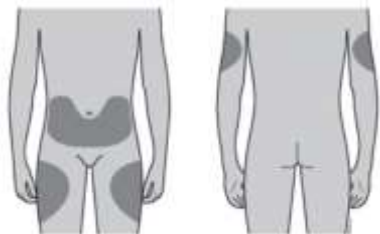
Antes de injetar NEULASTIM deve-se realizar o seguinte:

1. Segurar o corpo da seringa e retirar delicadamente a tampa da agulha sem torcer. Retirar a tampa conforme indicado nas figuras 1 e 2. Não tocar na agulha ou empurrar o êmbolo.



2. Uma pequena bolha de ar pode ser observada na seringa preenchida. Não é necessário remover a bolha de antes da aplicação. Injetar a solução com a bolha de ar não é prejudicial.
3. A seringa preenchida está pronta para uso.

Locais para aplicação da injeção



Os melhores locais para a injeção são a parte superior das coxas e o abdômen. A parte de trás dos braços, conforme indicado na figura, também pode ser utilizada.

O local de injeção pode ser trocado caso se observar que a área está vermelha ou dolorida.

Como aplicar a injeção

1. Desinfetar a pele com algodão umedecido com álcool.
2. Puxar (sem apertar com força) uma dobra de pele entre o polegar e o indicador. Inserir a agulha na pele.
3. Empurrar o êmbolo com uma pressão lenta e constante. Empurrar o êmbolo até que a seringa esvazie.
4. Após injetar o líquido, remover a agulha e soltar a pele.
5. Se uma mancha de sangue for observada, remover com algodão ou similar. Não esfregar o local de injeção. Se necessário, o local de injeção pode ser coberto com um esparadrapo.
6. Não utilizar NEULASTIM que sobrou na seringa.

Lembrete

Utilizar cada seringa apenas para uma injeção.

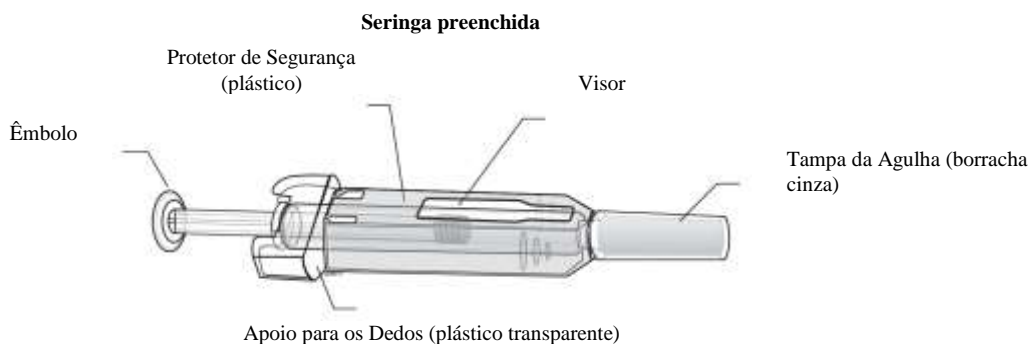
Descarte de seringas usadas

- Não colocar a tampa de volta na agulha da seringa usada.
- Manter as seringas fora do alcance das crianças.
- A seringa usada deve ser descartada de acordo com as exigências locais. Perguntar ao farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.

Instruções para aplicação da seringa preenchida de NEULASTIM com protetor de agulha

Esta seção contém informação sobre como aplicar uma injeção de NEULASTIM.

Seringa preenchida com protetor de agulhas manual



Antes de iniciar

Leia todas as instruções atentamente antes de usar a seringa preenchida.

Para reduzir o risco de acidentes envolvendo picadas de agulha, cada seringa preenchida está equipada com um protetor de segurança. É necessário ativar manualmente o protetor de segurança (deslizar sobre a agulha) **depois** da aplicação.

NÃO deslizar o protetor de segurança sobre a agulha **antes** de administrar a injeção, pois ele permanecerá travado no local e impedirá a aplicação.

Como utilizar a seringa preenchida de NEULASTIM

NEULASTIM deve ser administrado como injeção subcutânea.

Equipamentos

Para aplicação de uma injeção subcutânea será necessário:

- uma seringa preenchida nova de NEULASTIM; e
- algodão umedecido com álcool e similar.

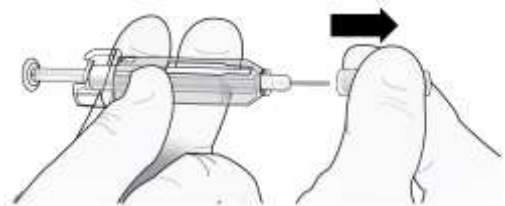
Como proceder antes de aplicar a injeção subcutânea de NEULASTIM

1. Remover, do refrigerador, a seringa preenchida. Deixar a seringa preenchida em temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Isto fará com que a injeção seja mais confortável. Não aquecer NEULASTIM de outra forma (por exemplo, não aqueça no micro-ondas ou em água quente). Além disto, não deixar a seringa exposta à luz solar direta.
2. Não agitar a seringa preenchida.
3. **Não** retirar a tampa da agulha até que esteja pronto para injetar.
4. Verificar a data de validade no rótulo da seringa preenchida (VAL). Não utilizar caso a data estiver passada, além do último dia do mês indicado.
5. Verificar a aparência de NEULASTIM. Deve ser um líquido límpido e transparente. Se estiver turvo ou se houver partículas, não utilizar.
6. **Lavar bem as mãos.**
7. Encontrar uma superfície confortável, bem iluminada e limpa e colocar todo o equipamento necessário ao alcance.

Como preparar a injeção de NEULASTIM

Antes de injetar NEULASTIM deve-se realizar o seguinte:

1. Para evitar com que a agulha entorte, puxar delicadamente a tampa da agulha sem torcer, conforme indicado na figura.
2. Não tocar na agulha ou empurrar o êmbolo.
3. Uma pequena bolha de ar pode ser observada na seringa preenchida. Não é necessário remover a bolha de ar antes da injeção. A injeção da solução com a bolha de ar não é prejudicial.
4. A seringa preenchida está pronta para uso.



Locais para aplicação da injeção



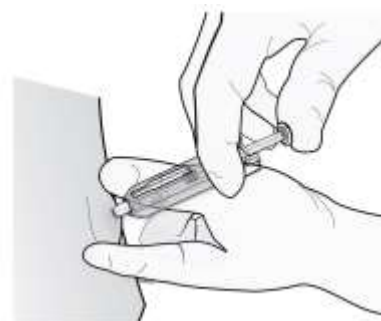
Os melhores locais para a injeção são a parte superior das coxas e o abdômen. A parte de trás dos braços, conforme indicado na figura, também pode ser utilizada.

O local de injeção pode ser trocado caso se observar que a área está vermelha ou dolorida.

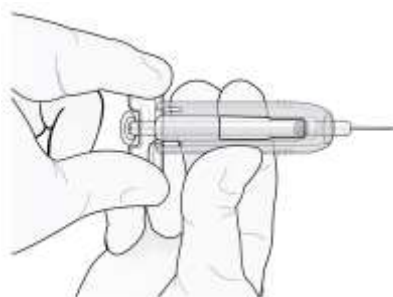
Como aplicar a injeção

1. Desinfetar a pele com algodão umedecido com álcool e puxar uma dobra da pele (sem apertar com força) entre o polegar e o indicador.
2. Inserir totalmente a agulha na pele.
3. Injetar a dose prescrita subcutaneamente.

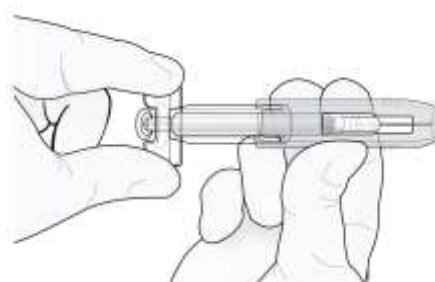
4. Empurrar o êmbolo com uma pressão lenta e constante, sempre mantendo a pele puxada, até que a seringa esvazie.



5. Retirar a agulha da pele e soltar a pele.
6. Com a **agulha apontada para longe de você**, segurar com uma mão a seringa preenchida pelo apoio transparente para os dedos.



7. Deslizar suavemente a proteção de seringa e trava-la na posição de segurança. Não apertar com muita força a proteção quando estiver deslizando a mesma sobre a agulha.



NÃO colocar a tampa de volta na agulha.

8. Se uma mancha de sangue for observada, remover com algodão ou similar. Não esfregar o local de injeção. Se necessário, o local de injeção pode ser coberto com um esparadrapo.
9. Utilizar cada seringa apenas para uma injeção. Não utilizar NEULASTIM restante na seringa.

Descarte de seringas usadas

- **Não colocar a tampa de volta na agulha da seringa usada.**
- Manter as seringas fora do alcance das crianças.
- **A seringa usada deve ser descartada** de acordo com as exigências locais. Perguntar ao farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.

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). A dor óssea geralmente foi de intensidade leve a moderada, temporária e pôde ser controlada na maioria dos pacientes com analgésicos padrão.

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 sérias, 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 após a administração de fatores estimuladores de colônias de granulócitos; (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**”).

Resumo Tabulado 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 de seriedade.

Classe de sistema e órgãos do MedDRA	Reações adversas					
	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)	Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema sanguíneo e do sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitose ¹	Crise falciforme ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplênica ²			
Distúrbios do Sistema imunológico			Reações de hipersensibilidade; Anafilaxia			
Distúrbios metabólicos e nutricionais			Elevações 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)			
Distúrbios gastrointestinais	Náusea ¹					
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			Síndrome de Sweet (dermatose febril aguda) ^{1,2} ; Vasculite cutânea ^{1,2}			
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor óssea	Dor musculoesquelética (mialgia, artralgia, dor nas extremidades, dor nas costas, dor musculoesquelética, dor no pescoço)				
Distúrbios gerais e condições do local da administração		Dor no local da injeção ¹ Dor torácica não-cardíaca	Reações no local da injeção ²			
Investigações			Elevações de lactato desidrogenase e fosfatase alcalina ¹ ; Elevações temporárias de <i>LFT's</i> para ALT ou AST ¹			
Distúrbios renais e urinários			Glomerulonefrite ²			

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 ter um papel importante.

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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)), bem como dor no local da injeção (eventos comuns $\geq 1/100$ a $< 1/10$), ocorreram no tratamento inicial ou subsequente com NEULASTIM.

Casos comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) de leucocitose (Contagem de Leucócitos [WBC] $> 100 \times 10^9/L$) foram relatados (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Elevações reversíveis leves a moderadas de ácido úrico e fosfatase alcalina, sem efeitos clínicos associados, foram incomuns; elevações reversíveis leves a moderadas 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.

Elevações incomuns dos testes de função hepática (LFTs) para ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) foram observadas em pacientes depois de receberem pegfilgrastim após a quimioterapia citotóxica. Essas elevações foram temporárias e voltaram aos valores basais.

Casos comuns de trombocitopenia foram relatados.

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

População Pediátrica - A experiência em crianças é limitada. Uma frequência maior de reações adversas sérias em crianças mais jovens com idades entre 0 e 5 anos (92%), foi observada em comparação com crianças mais velhas, com idades entre 6 e 11 e 12 e 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**”).

Experiência pós-comercialização - Os RAM identificados através da vigilância pós-comercialização e não observados nos ensaios clínicos de Neulastim terão uma Categoria de frequência de ‘Desconhecido’.

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 desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema Vigilância - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0244.0005

Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi CRF-SP 30.103

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lúcia de Souza, 146

Taboão da Serra - SP

CNPJ: 18.774.815/0001-93

© Marca Registrada

Fabricado por:

Amgen Manufacturing Limited

Juncos – Porto Rico

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com



NEU_SOLINJ_VPS_05-2

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
29/01/2017	N/A	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 seringa preenchida, com ou sem dispositivo de segurança, com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim.
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	1 seringa preenchida, com ou sem dispositivo de segurança, com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim.
			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	1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim
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	1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim
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	1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim
			27/07/2015	0684346/15-8	PRODUTO BIOLOGICO – Registro de Produto Novo	14/08/2015	TEXTOS INICIAIS		