

Neulastim[®]

(pegfilgrastim)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução injetável
10 mg/mL

pegfilgrastim**Fator de crescimento hematopoiético****APRESENTAÇÕES**

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

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Princípio ativo: Cada seringa preenchida de 0,6 mL contém pegfilgrastim 6 mg/0,6 mL (10 mg/mL*).

Pegfilgrastim é composto pelo filgrastim (G-CSF recombinante de metionila humana) com uma molécula de polietilenoglicol (PEG) de 20 kDa ligada de modo covalente ao N-terminal do resíduo de metionina. O filgrastim é produzido por tecnologia recombinante de DNA em *E. coli* (K12).

* Baseado apenas na proteína. Se a parte do PEG for incluída a concentração é de 20 mg/mL.

Excipientes: acetato de sódio (obtido pela titulação de ácido acético glacial com hidróxido de sódio), sorbitol, polissorbato 20 e água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Neulastim® é indicado para promover redução na duração da neutropenia (número reduzido de glóbulos brancos no sangue) e da incidência de neutropenia febril (glóbulos brancos diminuídos com febre) em pacientes tratados com quimioterapia citotóxica (medicamentos contra o câncer que destroem células) para doenças malignas (exceto leucemia mieloide crônica e síndromes mielodisplásicas).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Neulastim® é um medicamento que regula a produção e a liberação de glóbulos brancos da medula óssea para o sangue. Pessoas submetidas à quimioterapia podem apresentar redução do número de glóbulos brancos, ficando mais propensas a apresentarem febre e infecções. Após administração subcutânea, **Neulastim®** promove aumento do número de glóbulos brancos no sangue dentro de 24 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilize **Neulastim®** se tiver hipersensibilidade ou alergia a qualquer componente do produto ou a produtos que contenham filgrastim e proteínas derivadas de *E. coli*.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em pacientes tratados com pegfilgrastim, foi reportada alergia, incluindo reações anafiláticas (um tipo de reação alérgica grave), que ocorrem no início ou durante o tratamento. Os pacientes com alergia clinicamente significativa devem parar permanentemente o tratamento com pegfilgrastim. Os pacientes com histórico de alergia ao pegfilgrastim ou ao filgrastim não devem utilizá-lo.

Dados clínicos sugerem que o tempo necessário para a recuperação da neutropenia grave (número reduzido de glóbulos brancos no sangue) foi semelhante com o uso de **Neulastim®** (filgrastim com uma molécula PEG, que aumenta o tempo de ação) e filgrastim em pacientes com leucemia mieloide aguda *de novo*. No entanto, ainda não se sabe quais seriam os

efeitos, em longo prazo, de **Neulastim**[®] na leucemia mieloide aguda (LMA), e, portanto, ele deve ser usado com cautela nesses pacientes.

Em experiências de laboratório (*in vitro*), fatores estimulantes de colônia de granulócitos, como filgrastim, podem favorecer o crescimento de células mieloides (tipo de célula da medula óssea), incluindo células malignas, e efeitos semelhantes podem ser observados em algumas células não mieloides.

A segurança e a eficácia de **Neulastim**[®] não foram investigadas em pacientes com síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide crônica e em pacientes com LMA secundária. Portanto, **Neulastim**[®] não deve ser usado em tais pacientes. Cuidado especial deve ser tomado para distinguir o diagnóstico de transformações blásticas da leucemia mieloide crônica de leucemia mieloide aguda, porque **Neulastim**[®] não deve ser usado no primeiro caso.

A segurança e a eficácia da administração de **Neulastim**[®] em pacientes portadores de LMA *de novo* com menos de 55 anos de idade com citogenética t não foram estabelecidas.

A segurança e a eficácia de **Neulastim**[®] não foram investigadas em pacientes recebendo altas doses de quimioterapia.

O aparecimento de febre e sintomas pulmonares, como tosse e falta de ar, associados a alterações da radiografia de tórax e piora da função pulmonar, além do aumento do número de neutrófilos (glóbulos brancos ligados à defesa principalmente contra bactérias), pode corresponder a sinais que indicam o surgimento da síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) (quadro pulmonar grave que geralmente só pode ser tratado em UTI, utilizando respiração artificial). Em tais circunstâncias, o uso de **Neulastim**[®] deve ser descontinuado a critério do médico e o tratamento apropriado deve ser instituído.

Foram relatados muito raramente casos de ruptura de baço, alguns deles fatais, depois da administração de **Neulastim**[®]. Por isso, o tamanho do baço deve ser cuidadosamente monitorado. Pacientes recebendo **Neulastim**[®] que apresentarem dor em região superior esquerda do abdome e / ou no ombro devem ser avaliados com relação a aumento ou ruptura de baço.

O tratamento com **Neulastim**[®] isoladamente não evita a redução do número de plaquetas nem de glóbulos vermelhos, porque é usada a mesma dose de quimioterapia mielossupressora que havia sido prescrita originalmente (ele só atua nos glóbulos brancos). Recomenda-se o monitoramento da contagem de plaquetas e do hematócrito regularmente.

Neulastim[®] não deve ser utilizado para aumentar a dose da quimioterapia citotóxica além dos esquemas de doses estabelecidos.

Crise de falcização foi associada com o uso de **Neulastim**[®] em pacientes portadores de traço falciforme ou anemia falciforme. Recomenda-se atenção médica especial ao prescrever **Neulastim**[®] a pacientes com este tipo de anemia.

A segurança e a eficácia de **Neulastim**[®] para a mobilização de células-tronco sanguíneas não foram avaliadas adequadamente em pacientes.

Imunogenicidade

Como em qualquer tratamento com medicamentos compostos por proteínas, existe um potencial de desenvolvimento de imunogenicidade (ativar o sistema imune) durante o uso de pegfilgrastim. No entanto, as taxas de geração de anticorpos contra essa substância são geralmente baixas e não houve consequências clínicas adversas.

Uso em idosos

Não há recomendações especiais de dose nessa faixa etária.

Uso em pacientes pediátricos

Não há informações suficientes para que o uso de **Neulastim**[®] possa ser recomendado para crianças e adolescentes com idade até 18 anos.

Uso em pacientes com insuficiência renal e hepática

Não há recomendações especiais para pacientes nessas condições.

Gravidez e amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há informações sobre o uso de **Neulastim**[®] em mulheres durante a gestação. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para o embrião humano ou feto é desconhecido. **Neulastim**[®] não deve ser utilizado durante a gestação, a menos que absolutamente necessário.

Não há experiência clínica em mulheres durante a lactação, e, portanto, **Neulastim**[®] não deve ser administrado a mulheres que estejam amamentando.

Testes laboratoriais

Número de glóbulos brancos com aumento de $100 \times 10^9/L$ ou mais foi observado em menos de 1% dos pacientes recebendo **Neulastim**[®]. Não foram relatados eventos adversos atribuíveis diretamente a esse grau de leucocitose (aumento do número de glóbulos brancos no sangue). Tal elevação nos leucócitos é passageira, tipicamente observada dentro de 24 a 48 horas após a administração e é compatível com os efeitos farmacodinâmicos de **Neulastim**[®]. É recomendado o monitoramento do hemograma completo durante o tratamento com pegfilgrastim.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **Neulastim**[®] na capacidade de dirigir e usar máquinas.

Até o momento, não há informações de que **Neulastim**[®] (pegfilgrastim) possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos específicos de interação com medicamentos ou sobre o metabolismo, mas os estudos clínicos não indicaram interação entre **Neulastim**[®] e quaisquer outros produtos medicinais.

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides em processo de divisão rápida à quimioterapia citotóxica, **Neulastim**[®] deve ser administrado 24 horas depois da quimioterapia citotóxica. Em estudos clínicos, **Neulastim**[®] foi administrado com segurança 14 dias antes da quimioterapia.

O uso concomitante de **Neulastim**[®] com agentes quimioterápicos não foi avaliado em pacientes. Foi demonstrado, em modelos animais, que a administração concomitante de **Neulastim**[®] e 5-fluorouracil (5-FU) ou outros antimetabólicos possa aumentar a supressão da medula óssea.

Imagem óssea

Pode ocorrer alteração temporária de imagens ósseas associada ao aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta à terapia com fator de crescimento, o que deve ser considerado na interpretação dos resultados de imagens ósseas (dos ossos).

Não foram pesquisadas especificamente, em estudos clínicos, as possíveis interações com outros fatores de crescimento hematopoiético e citocinas.

Lítio

Não foi pesquisado especificamente o potencial farmacodinâmico para interações com lítio, que também promove a liberação de neutrófilos (glóbulos brancos). Não há evidências de que tal interação possa ser prejudicial.

A segurança e a eficácia de **Neulastim**[®] não foram avaliadas em pacientes recebendo quimioterapia associada com mielossupressão retardada, como, por exemplo, as nitrosoureas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Neulastim® é uma solução estéril, sem conservantes, devendo ser mantido sob refrigeração (entre 2 e 8 °C) antes de ser utilizado. Manter a seringa dentro de sua embalagem externa, para protegê-la da luz.

Neulastim® pode ser exposto à temperatura ambiente (não acima de 30 °C) durante um único período de até 72 horas. **Neulastim®** deve ser descartado se mantido em temperatura ambiente por mais de 72 horas.

Não congelar. A exposição acidental a temperaturas de congelamento por um único período menor que 24 horas não afeta desfavoravelmente a estabilidade de **Neulastim®**.

Neulastim® em seringas preenchidas é produto exclusivamente para uso único. Depois de aberta a embalagem, o conteúdo da seringa deve ser utilizado imediatamente.

A solução contida nas seringas de **Neulastim®** é límpida e incolor. Antes da administração, a solução deve ser inspecionada quanto à presença de partículas visíveis e deve ser injetada apenas se estiver límpida e incolor.

A agitação excessiva pode causar agregação de pegfilgrastim, tornando-o biologicamente inativo.

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

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento com **Neulastim®** deve ser iniciado e supervisionado por médico com experiência no uso deste medicamento.

Recomenda-se a administração subcutânea de uma dose de 6 mg (uma única seringa preenchida) de **Neulastim®** para cada ciclo de quimioterapia, administrada aproximadamente 24 horas após a quimioterapia citotóxica em ciclos de cada 3 a 4 semanas. A duração do tratamento com **Neulastim®** depende da evolução do paciente e fica a critério médico.

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada quanto à presença de partículas visíveis e deve ser injetada apenas se a solução estiver límpida e incolor.

A agitação excessiva pode causar agregação de pegfilgrastim, tornando-o biologicamente inativo.

Antes de injetar a solução de **Neulastim®**, deve-se verificar se ela já atingiu a temperatura ambiente.

Neulastim® em seringas preenchidas é produto exclusivamente para uso único. Depois de aberta a embalagem, o conteúdo da seringa deve ser utilizado imediatamente.

Neulastim® não deve ser aplicado por via endovenosa ou intramuscular.

Neulastim® é incompatível com soluções de cloreto de sódio.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Neulastim**[®].

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Em estudos clínicos randomizados, incluindo pacientes com doenças malignas recebendo **Neulastim**[®] após quimioterapia citotóxica, a maioria dos eventos adversos foi causada pela doença de base ou pela quimioterapia.

O evento adverso mais frequentemente relatado e comumente relacionado à droga nos estudos foi dor óssea, geralmente de intensidade leve a moderada, passageira e controlada, na maioria dos pacientes, após administração de analgésicos comuns.

Distúrbios gastrintestinais: observou-se náusea em voluntários sadios mais frequentemente que em pacientes recebendo quimioterapia.

Em estudos clínicos, leucocitose (contagem de células brancas $> 100 \times 10^9/L$) foi observada em pacientes com neoplasias não mieloides e que receberam pegfilgrastim.

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor óssea.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor nas articulações, dores musculares, dor lombar, dor nos membros, dores musculoesqueléticas, dor no pescoço, dor no local da aplicação e vermelhidão, dor no peito (não cardíaca), dor e dor de cabeça.

Anormalidades laboratoriais

Elevações reversíveis, leves a moderadas, do ácido úrico, sem efeitos clínicos associados, foram comuns; elevações reversíveis, leves a moderadas na fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (enzimas dosadas no sangue), sem efeitos clínicos associados, foram muito comuns em pacientes recebendo **Neulastim**[®] depois da terapia citotóxica.

Experiência pós-comercialização

Distúrbios do sistema imunológico

Reações alérgicas, incluindo anafilaxia (reação alérgica grave, acompanhada de queda da pressão arterial e falta de ar, que pode ser fatal), coceira na pele, urticária (reação alérgica caracterizada por placas vermelhas que causam muita coceira na pele), angiodema (inchaço normalmente em face (olhos e lábios) que pode atingir as vias respiratórias, provocando falta de ar), dispneia (falta de ar), hipotensão (pressão baixa demais), eritema (vermelhidão na pele) e rubor, ocorrendo na fase inicial ou subsequente do tratamento foram raramente relatadas em pacientes recebendo pegfilgrastim. Em alguns casos, houve recorrência dos sintomas com uma nova aplicação, sugerindo uma relação causal. Caso ocorra uma reação alérgica grave, a terapia apropriada deve ser administrada, e o paciente precisa ser observado cuidadosamente durante muitos dias. Pegfilgrastim deve ser definitivamente descontinuado em pacientes que apresentarem reações alérgicas graves.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Em pacientes com anemia falciforme (hemácias perdem a forma normal e assumem a forma de “foice”), foram reportados casos isolados de crise de falcização, algumas vezes fatais.

Casos de esplenomegalia (aumento do baço) foram geralmente reportados ($\geq 1\%$ e $< 10\%$) em pacientes tratados com pegfilgrastim.

Durante o tratamento com **Neulastim**[®] ocorreram muito raramente rupturas de baço.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Casos raros de síndrome de Sweet (dermatose aguda febril) foram relatados.

Reações de vasculite cutânea foram relatadas por pacientes com câncer recebendo pegfilgrastim (taxa estimada de relato: 0,00038%)

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 adversos imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Doses únicas de 300 mcg/kg foram administradas por via subcutânea a um número limitado de voluntários sadios e pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células sem efeitos adversos sérios. Os eventos adversos foram semelhantes aos das pessoas recebendo baixas doses de **Neulastim®**.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0652

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst

Neulastim® é comercializado sob licença de Kirin-Amgen, Inc.

Neulastim® é marca registrada em nome de Amgen Inc.

Registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Importado e distribuído no Brasil por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 61.282.661/0001-41

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/01/2015.

CDS 5.0A_Pac



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ¹	Versões (VP/VPS) * 2	Apresentações relacionadas ³
12/04/2013	0281842/13-6	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/09/2009	265838/09-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/03/2013	Texto inicial	VP/VPS	Caixa com 1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim
			10/06/2009	431434/09-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/03/2013			
			24/12/2009	006479/10-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	18/03/2013			
			18/10/2010	878657/10-7	Alteração de Texto de Bula	18/10/2010			
			18/10/2010	878652/10-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/09	28/03/2013			
31/03/2014	0239608/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2014	0239608/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Caixa com 1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim
16/05/2014	0382843/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2012	0590074/12-3	10408-PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	05/05/2014	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Caixa com 1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ¹	Versões (VP/VPS) * 2	Apresentações relacionadas ³
22/12/2014	1146509/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2014	1146509/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2014	Bula Profissional: - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas Bula Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Caixa com 1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim
27/01/2015	Não disponível	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2013	0695240/13-2 0695414/13-6	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto a granel PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	26/01/2015	Bula Profissional: - Dizeres legais Bula Paciente: - Dizeres legais	VP/VPS	Caixa com 1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde