

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 de 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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Neulastim[®] é indicado para promover redução na duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com quimioterapia citotóxica para doenças malignas (exceto leucemia mieloide crônica e síndromes mielodisplásicas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em dois estudos duplo-cegos, randomizados e preliminares em pacientes com câncer de mama estágio de alto risco II – IV submetidos a tratamento quimioterápico mielossupressor 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). Foi relatado que, 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 primeiro estudo (n = 157), que empregou dose fixa de pegfilgrastim de 6 mg, a duração média de neutropenia grau 4 no grupo tratado com **Neulastim[®]** foi de 1,8 dia comparada com 1,6 dia no grupo do filgrastim (diferença de 0,23 dias, 95% IC -0,15; 0,63). Durante todo o estudo, o índice de neutropenia febril foi de 13% nos pacientes tratados com **Neulastim[®]** comparado com 20% nos pacientes tratados com filgrastim (diferença de -7%, IC 95% de -19%, 5%).

Em um segundo estudo (n = 310), que empregou uma dose ajustada ao peso (100 mcg/kg), a duração média da neutropenia grau 4 no grupo tratado com **Neulastim[®]** foi de 1,7 dia, em comparação com 1,8 dia no grupo de filgrastim (diferença 0,03 dia, 95% IC, -0,36; 0,30). O índice global de neutropenia febril foi de 9% nos pacientes tratados com **Neulastim[®]** e de 18% nos pacientes tratados com filgrastim (diferença de -9%, 95% IC de -16,8%; -1,1%).

Em um estudo placebo controlado, o efeito de pegfilgrastim sobre a incidência de neutropenia febril foi avaliado seguindo administração de um esquema quimioterápico (docetaxel 100 mg/m², a cada 3 semanas, por 4 ciclos) cuja porcentagem descrita de neutropenia febril era de 10% – 20%. Nesse estudo, 928 pacientes foram selecionados para receber uma única dose de pegfilgrastim ou placebo, aproximadamente 24 horas (isto é, no 2º dia) após cada ciclo de quimioterapia. A incidência de neutropenia febril foi significativamente mais baixa para pacientes selecionados para receber pegfilgrastim, em comparação aos que receberam placebo (1% contra 17%, $p \leq 0,001$, respectivamente). A incidência de hospitalização 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%, $p < 0,001$, respectivamente).

Em um pequeno estudo ($n = 83$) duplo-cego, randomizado, Fase II 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 item “Advertências e Precauções”).

Referências bibliográficas

1. Bosi A, Szer J, Kassis J, Sierra J, Desborough C and Buchanan K.
A Multicentre, Double-Blind, Randomized, Phase II Trial Comparing Pegfilgrastim With Filgrastim as an Adjunct to Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia
The Journal of Supportive Oncology, Vol 3, Number 2, Supplement, March/April 2005
2. Green MD et al
A randomized double-blind multicentre phase III study of fixed-dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy
Annals of Oncology, 14: 29-35, 2003
3. Holmes FA et al
Blinded, Randomized, Multicentre Study to Evaluate Single Administration Pegfilgrastim Once per Cycle versus Daily Filgrastim as an Adjunct to Chemotherapy in Patients With High-Risk Stage II or Stage III/IV Breast Cancer
Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 3 (February 1), 2002: pp 727-731
4. Vogel CL et al
First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study
Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 6 (February 20), 2005: pp 1178-1184

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Neulastim[®] pertence ao grupo farmacoterapêutico das citocinas. O fator estimulante de colônias de granulócitos humanos (G-CSF) é uma glicoproteína, que regula a produção e liberação de neutrófilos a partir da medula óssea. **Neulastim**[®] é um conjugado covalente de G-CSF recombinante humano (r-metHuG-CSF) com uma única molécula de polietilenoglicol (PEG) de 20kDa. **Neulastim**[®] é uma forma de filgrastim de longa duração devido à reduzida depuração renal.

O aumento da contagem de células brancas do sangue (leucócitos) é consequência esperada da administração de **Neulastim**[®]. Nenhum evento adverso atribuído diretamente à leucocitose foi relatado. O aumento de células brancas do sangue é transitório e coerente com os efeitos farmacodinâmicos de **Neulastim**[®].

Foi demonstrado que **Neulastim**[®] 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 **Neulastim**[®] 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.

Farmacocinética

Absorção

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

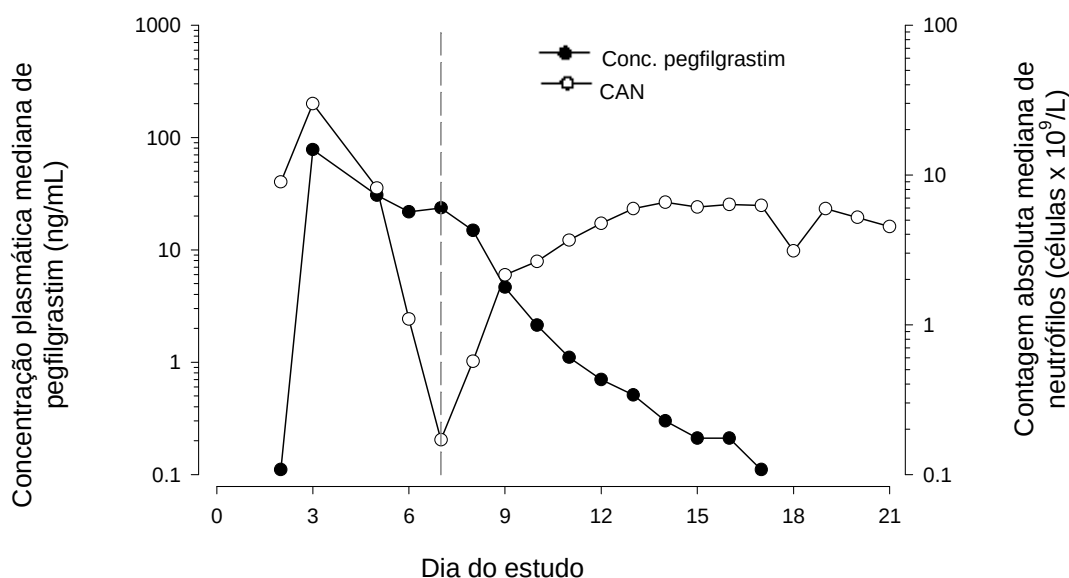
Distribuição

As concentrações de pegfilgrastim são mantidas durante o período de neutropenia após quimioterapia mielossupressora. A distribuição de pegfilgrastim foi limitada ao compartimento do plasma.

Eliminação

A eliminação de pegfilgrastim não é linear com relação à dose, e a depuração plasmática de pegfilgrastim diminui com o aumento da dose. Pegfilgrastim parece ser eliminado, principalmente, pela depuração mediada pelos neutrófilos (> 99%) 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

Por causa do mecanismo de depuração mediada por neutrófilos, não se espera que a farmacocinética de pegfilgrastim seja afetada por alterações da função hepática ou renal.

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

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Observou-se que certas células malignas expressam receptores do fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF). A possibilidade de que pegfilgrastim atue como um fator de crescimento para algum tipo de tumor não pode ser excluído.

O potencial de carcinogenicidade de pegfilgrastim não foi avaliado em estudos em longo prazo em animais de laboratório.

Em um estudo de toxicidade, durante 6 meses, em ratos recebendo injeções subcutâneas uma vez por semana de até 1.000 mcg/kg de pegfilgrastim (aproximadamente 23 vezes maior que a dose humana recomendada), não foram notadas lesões pré-cancerosas ou cancerosas.

Mutagenicidade

Não foram conduzidos estudos de mutagênese.

Teratogenicidade

Não foram observados efeitos adversos nas crias de ratas prenhas que receberam pegfilgrastim por via subcutânea, mas em coelhos, pegfilgrastim causou toxicidade embriofetal (perda fetal) com baixas doses subcutâneas. Em estudos em ratos, foi demonstrado que pegfilgrastim pode atravessar a placenta. Não foi estabelecida a relevância desses achados para humanos.

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 a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas derivadas de *E. coli* ou qualquer dos excipientes contidos na fórmula do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes tratados com pegfilgrastim, foi reportada hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorrem no início ou durante o tratamento. Em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa, pegfilgrastim deve ser descontinuado permanentemente. Pegfilgrastim não deve ser administrado a pacientes com histórico de hipersensibilidade a essa substância ou ao filgrastim.

Dados clínicos limitados sugerem que o efeito no tempo de recuperação de neutropenia grave entre pegfilgrastim e filgrastim é comparável em pacientes com leucemia mieloide aguda *de novo*, (vide item “Resultados de eficácia”). No entanto, os efeitos de **Neulastim**[®] em longo prazo não foram estabelecidos em leucemia mieloide aguda (LMA). Portanto, o medicamento deve ser usado com cautela nessa população de pacientes.

Fatores estimulantes de colônia de granulócitos podem promover o crescimento de células mieloides, incluindo células malignas, *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 LMA secundária. Portanto, **Neulastim**[®] não deve ser usado em tais pacientes. Deve-se ter cuidado especialmente 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 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 dispneia, associados a sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e piora da função pulmonar, além do número de neutrófilos aumentado, pode corresponder a sinais preliminares da síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). Em tais circunstâncias, o uso de **Neulastim**[®] deve ser descontinuado a critério do médico, e o tratamento apropriado deve ser instituído.

Casos muito raros de ruptura de baço, alguns deles fatais, foram relatados após a administração de pegfilgrastim. O tamanho do baço deve ser cuidadosamente monitorado. Pacientes recebendo pegfilgrastim que relatarem dor abdominal no quadrante superior esquerdo e / ou na ponta supradeltaideana devem ser avaliados com relação a aumento ou ruptura de baço.

O tratamento com **Neulastim**[®] isoladamente não evita trombocitopenia e anemia, porque é mantida a mesma dose de quimioterapia mielossupressora que havia sido prescrita originalmente. 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 pegfilgrastim em pacientes portadores de traço falciforme ou anemia falciforme. Recomenda-se atenção médica especial ao prescrever pegfilgrastim a esses pacientes.

A segurança e eficácia do **Neulastim®** para mobilização de células-tronco sanguíneas em pacientes não foi avaliada adequadamente.

Imunogenicidade

Como com todas proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade. Considerando todas fontes de dados sobre imunogenicidade, as taxas de geração de anticorpos contra pegfilgrastim são geralmente baixas. Como esperado com todos biológicos, anticorpos ligantes são desenvolvidos; no entanto eles não foram associados à atividade neutralizante nem a consequências clínicas adversas.

A detecção de formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do teste. Adicionalmente, a incidência de positividade observada no teste para anticorpo (incluindo anticorpo neutralizante) no teste pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do teste, manuseio de amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos ao pegfilgrastim com a incidência de anticorpos a outros produtos pode levar a interpretações errôneas.

Uso em idosos

Dados limitados indicam que a farmacocinética de pegfilgrastim em pacientes idosos (> 65 anos) é semelhante à de adultos mais jovens. Não há recomendações especiais de dose nessa faixa etária.

Uso em pacientes pediátricos

Não há informações suficientes para que o uso de **Neulastim®** seja recomendado a crianças e adolescentes abaixo de 18 anos.

Uso em pacientes com insuficiência renal e hepática

Por causa do mecanismo de depuração de pegfilgrastim mediada por neutrófilos, não se espera que a sua farmacocinética seja afetada por alterações da função hepática ou renal, não havendo recomendações especiais para pacientes nessas condições.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Não há informações sobre o uso de pegfilgrastim 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

Leucometria de $100 \times 10^9/L$ ou mais foi observada em menos de 1% dos pacientes recebendo **Neulastim®**. Não foram relatados eventos adversos atribuíveis diretamente a esse grau de leucocitose. Tal elevação nos leucócitos é transitória, tipicamente observada dentro de 24 a 48 horas após a administração e 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 usar 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*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido à potencial sensibilidade das células mieloides em processo de divisão rápida à quimioterapia citotóxica, **Neulastim**[®] deve ser administrado aproximadamente 24 horas depois da 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. Foi demonstrado em modelos animais que a administração concomitante de **Neulastim**[®] com 5-fluorouracil (5-FU) ou outros antimetabólicos potencializa a mielossupressão.

Imagem óssea

Pode haver alteração temporária de imagens ósseas associada à atividade hematopoiética aumentada da medula óssea, em resposta à terapia com fator de crescimento, o que deve ser considerado na interpretação dos resultados de imagem óssea.

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. 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 as nitrosoureas.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO 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.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

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.

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 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. 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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, transitória e controlada, na maioria dos pacientes, após administração de analgésicos comuns.

Distúrbios gastrointestinais: observou-se náusea em voluntários saudáveis mais frequentemente que em pacientes recebendo quimioterapia. Em estudos clínicos, leucocitose (contagem de células brancas > 100 x 10⁹/L) foi observada em pacientes com neoplasias não mieloides e que receberam pegfilgrastim.

Reação muito comum (> 1/10): dor óssea.

Reação comum (>1/100 e <1/10): artralgia, mialgia, dor lombar, dor nos membros, dores musculoesqueléticas, dor no pescoço, dor no local da aplicação e eritema, dor no peito (não cardíaca), dor e cefaleia.

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, 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, erupções cutâneas, urticária, angiodema, dispneia, hipotensão, eritema 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 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 falcêmicos, foram reportados casos isolados de crise de falcização, algumas vezes fatais. Casos de esplenomegalia 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 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 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 pegfilgrastim.

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

MS-1.0100.0652

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ nº 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_Prof



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