

# Neulastim<sup>®</sup>

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Solução injetável - 10 mg/mL

Seringa Manual

Ou

Seringa com *On-Body Injector*

**NEULASTIM®**  
**pegfilgrastim**  
**Fator de Crescimento Hematopoiético**

**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.

**USO SUBCUTÂNEO**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada seringa preenchida contém:

	<b>6 mg/0,6 mL**</b>
Pegfilgrastim.....	6 mg
Excipientes: ácido acético glacial*, hidróxido de sódio*, sorbitol, polissorbato 20, água para injetáveis.....	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 estágio II-IV, submetidos à quimioterapia mielossupressora composta por doxorubicina 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/m<sup>2</sup>, 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<sub>max</sub>) e a extensão (AUC<sub>0-inf</sub>) 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<sub>max</sub> e 1,00 (0,84, 1,20) para AUC<sub>0-inf</sub> 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 hematopoiético, o *G-CSF* demonstrou estimuladoras *in vitro* possuir propriedades estimuladoras sobre as células endoteliais humanas. O *G-CSF* pode promover o crescimento de células mielóides *in vitro*, incluindo células malignas, e efeitos similares podem ser observados em algumas células não mielóides *in vitro*.

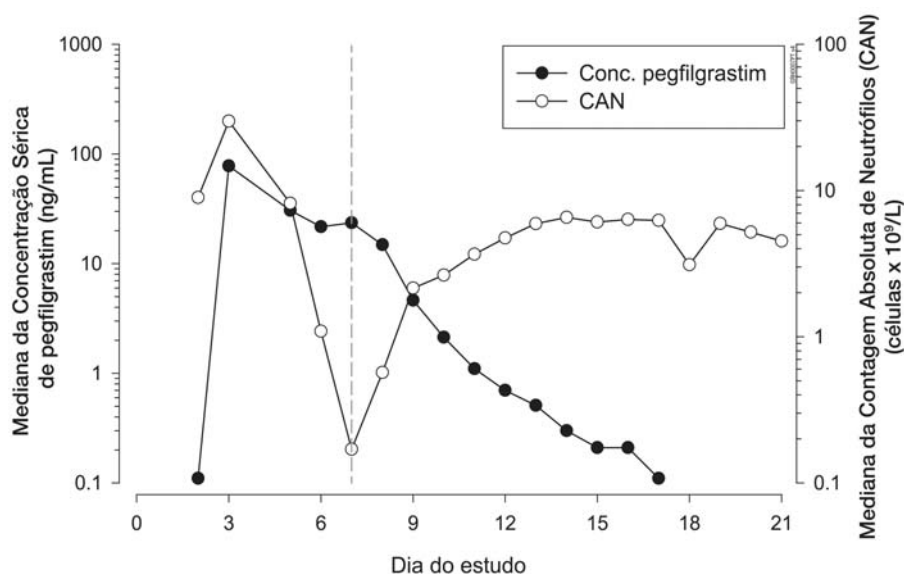
#### Farmacocinética

**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 urinálise 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 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 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 mielossupressiva 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 tratados nestes cenários devem ser monitorados para verificação do aparecimento de sinais e sintomas de SMD/LMA.

**Erro de medicação como resultado de falha do dispositivo** - Existe um risco de erro de medicação, particularmente uma dose parcial ou perda de pegfilgrastim, no caso de falha ou de mau funcionamento do dispositivo *on-body injector*. No caso de uma dose parcial ou perda, os pacientes podem ter um risco aumentado de apresentar eventos como neutropenia, neutropenia febril e/ou infecção em comparação se a dose tivesse sido administrada corretamente. O profissional de saúde deve garantir que o paciente receba treinamento apropriado sobre o *on-body injector* e entenda que, ao suspeitar de uma falha ou de mau funcionamento do dispositivo, o paciente deve informar imediatamente um profissional de saúde, pois pode precisar de uma dose de reposição. O paciente também deve receber o cartão de alerta do paciente.

**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.

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 hematopoiética 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.

**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 de Risco na Gravidez: C.** 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.

**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 hematopoiéticos 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

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.

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.

Quando realizar a administração utilizando a seringa preenchida manual, 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 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 (incluindo cistos e pólipos)			Síndrome mielodisplásica <sup>1</sup> Leucemia mielóide aguda <sup>1</sup>		
Distúrbios do sistema sanguíneo e do sistema linfático		Trombocitopenia <sup>1</sup> Leucocitose <sup>1</sup>	Anemia falciforme com crise <sup>2</sup> Esplenomegalia <sup>2</sup> Ruptura esplênica <sup>2</sup>		
Distúrbios do Sistema imunológico			Reações de hipersensibilidade; Anafilaxia		
Distúrbios metabólicos e nutricionais			Aumento do ácido úrico		
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça <sup>1</sup>				
Distúrbios vasculares			Síndrome de extravasamento capilar <sup>1</sup>	Aortite	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			Síndrome da Angústia Respiratória Aguda <sup>2</sup> Reações adversas pulmonares (pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares e fibrose pulmonar) Hemoptise	Hemorragia pulmonar	
Distúrbios gastrointestinais	Náusea <sup>1</sup>				

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 <sup>1</sup>	Síndrome de Sweet (dermatose neutrofilica febril aguda) <sup>1,2</sup> Vasculite cutânea <sup>1,2</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson	
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 <sup>2</sup>		
Distúrbios gerais e condições do local da administração		Dor no local da injeção <sup>1</sup> Reações no local da aplicação <sup>1</sup> Dor torácica não-cardíaca	Reações no local da injeção <sup>2</sup>		
Investigações			Elevações de lactato desidrogenase e fosfatase alcalina <sup>1</sup> Elevações transitórias de <i>LFT</i> 's para ALT ou AST <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Vide “Descrição de Reações Adversas Seleccionadas” abaixo.

<sup>2</sup> 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 10<sup>9</sup>/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 saudáveis 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

Fabricado por:

Amgen Manufacturing Limited

Juncos – Porto Rico

® Marca Registrada

0800 264 0800

**SAC**

sacbrasil@amgen.com



NEU\_SOLINJ\_VPS\_08-1

# Neulastim<sup>®</sup>

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Solução injetável - 10 mg/mL

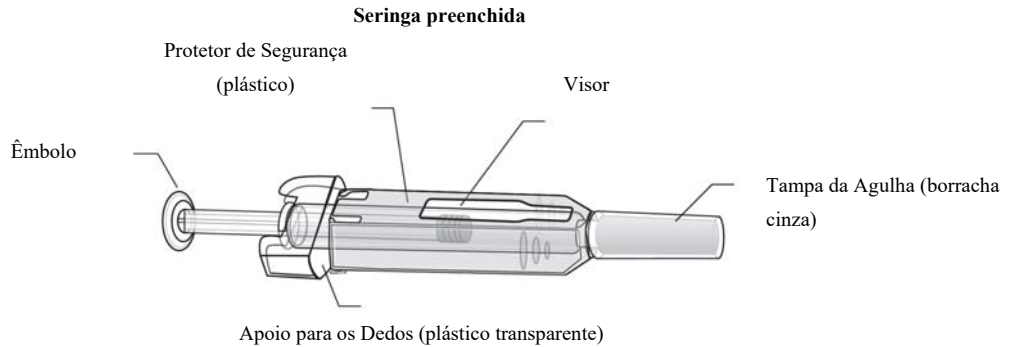
Seringa Manual

Instruções de Uso

# Instruções para Aplicação da Seringa Preenchida de NEULASTIM com protetor de agulha

---

## 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 de NEULASTIM; e
- algodão umedecido com álcool e similar.

### Como proceder antes de aplicar a injeção subcutânea de NEULASTIM

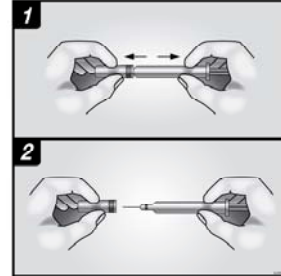
1. Remover a seringa preenchida do refrigerador.
2. Não agitar a seringa preenchida.
3. **Não** retirar a tampa da agulha até que esteja pronto para injetar.
4. Verificar a data de validade no rótulo da seringa preenchida (VAL). Não utilizar caso a data estiver passada, além do último dia do mês indicado.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

# Instruções para Aplicação da Seringa Preenchida de NEULASTIM com protetor de agulha

## Como preparar a injeção de NEULASTIM

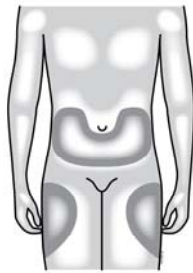
Antes de injetar NEULASTIM deve-se realizar o seguinte:

1. Segurar a seringa e puxar delicadamente a tampa da agulha sem torcer, 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 ar antes da injeção. A injeção da 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. Se outra pessoa estiver aplicando em você, pode ser utilizada também a parte de trás do braço.

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 uma dobra da pele (sem apertar com força) entre o polegar e o indicador. Inserir totalmente a agulha na pele.
3. Empurrar o êmbolo com uma pressão lenta e constante, sempre mantendo a pele puxada, até que a seringa esvazie.
4. Após injetar o líquido, retirar a agulha da pele 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 restante na seringa.

## Lembre-se

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 usadas 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

---

Importado por:  
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.  
Rua Patrícia Lúcia de Souza, 146  
Taboão da Serra - SP  
CNPJ: 18.774.815/0001-93

0800 264 0800  
**SAC**  
sacbrasil@amgen.com

# Neulastim<sup>®</sup>

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Solução injetável - 10 mg/mL

Seringa com *On-Body Injector*

Instruções de Uso

# Neulastim 6 mg solução para injeção pegfilgrastim

Instruções de Uso para o Profissional de Saúde

**Guia Passo a Passo**

**Seringa preenchida de Neulastim**

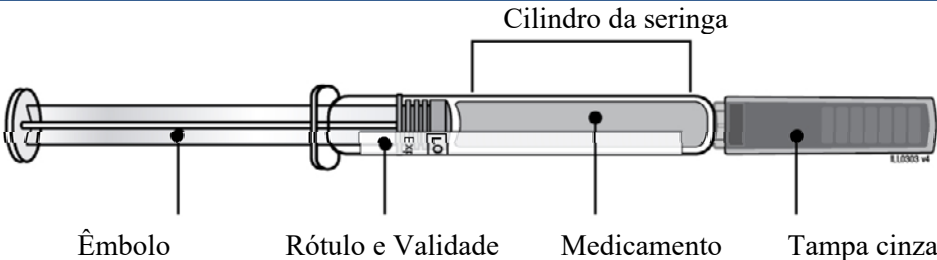


Diagram illustrating the components of a syringe filled with Neulastim. The components are labeled as follows:

- Êmbolo
- Rótulo e Validade
- Medicamento
- Tampa cinza
- Cilindro da seringa

**On body Injector para Neulastim**

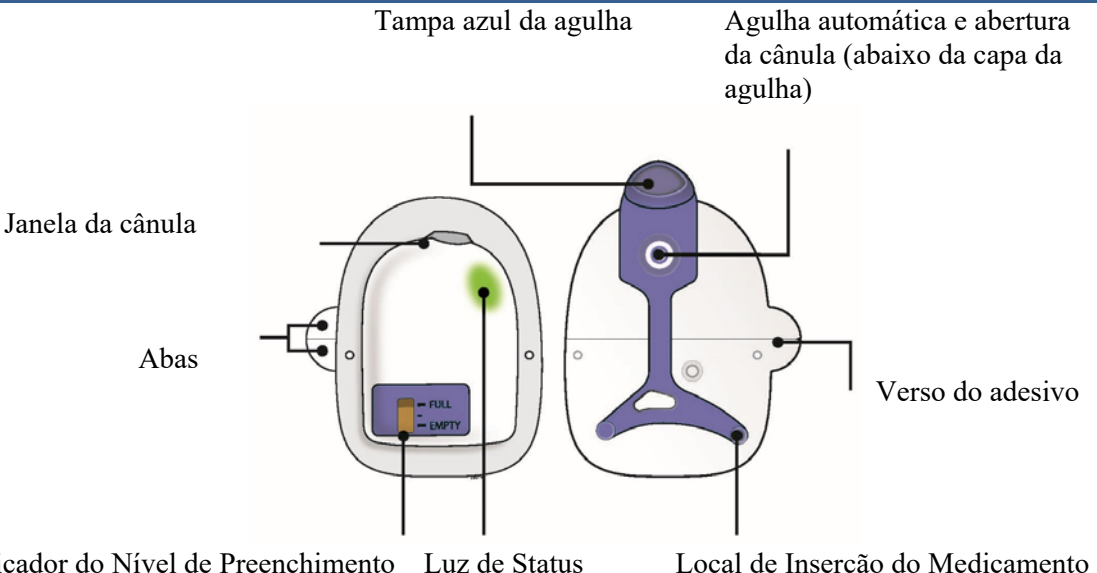


Diagram illustrating the On body Injector for Neulastim. The components are labeled as follows:

- Tampa azul da agulha
- Agulha automática e abertura da cânula (abaixo da capa da agulha)
- Janela da cânula
- Abas
- Verso do adesivo
- Indicador do Nível de Preenchimento
- Luz de Status
- Local de Inserção do Medicamento

## Importante

Leia as instruções a seguir antes de utilizar Neulastim – Kit com Dispositivo:

**Atenção:** Não utilize o kit de Neulastim para administrar qualquer outro medicamento.

- Veja a bula para informações sobre Neulastim.
- O dispositivo *onbody injector* é apenas para pacientes adultos.
- Conserve o kit sob refrigeração (2°C - 8°C) até que esteja pronto para uso. Se o kit for armazenado em temperatura ambiente por mais de 36 horas, não use. Utilize outro kit.
- Mantenha a seringa preenchida de Neulastim dentro do cartucho até o uso para proteger da luz.
- Para pacientes que já tiveram reações graves de pele com fitas adesivas acrílicas, avalie se o benefício é superior ao risco antes de administrar Neulastim por meio do dispositivo *on-body injector*.
- O dispositivo *on-body injector* deve ser aplicado na pele intacta e não irritada, no abdômen ou na parte de trás do braço. A parte de trás do braço só pode ser utilizada se houver um cuidador disponível para monitorar o status do *on-body injector*.
- O dispositivo *on-body injector* tem uma superfície auto-adesiva que irá mantê-lo aderido à pele. **Não utilize** materiais adicionais para mantê-lo no local, pois isso pode deslocar a cânula e assim, acarretar em perda de dose ou dose incompleta de Neulastim.
  
- **Não** congele o Neulastim – Kit com dispositivo.
- **Não** agite a seringa preenchida.
- **Não** separe os componentes de do Kit até que esteja pronto para uso.
- **Não** faça nenhuma alteração no *on-body injector*.
- **Não** aqueça os componentes de Neulastim – Kit com dispositivo, utilizando em hipótese alguma, qualquer fonte de calor.
- **Não** utilize Neulastim – Kit com dispositivo se a data de validade do cartucho ou de qualquer outro componente do kit estiver expirado.
- **Não** utilize se o nome Neulastim não aparecer no cartucho do kit.
- **Não** tente reaplicar o *on-body injector*, se ele descolar ou se tiver sido removido
- **Não** utilize o *on-body injector* ou a seringa preenchida em caso de queda de um deles. Recomece com um novo kit.

## Passo 1: Preparo

### A Remova o kit da geladeira.

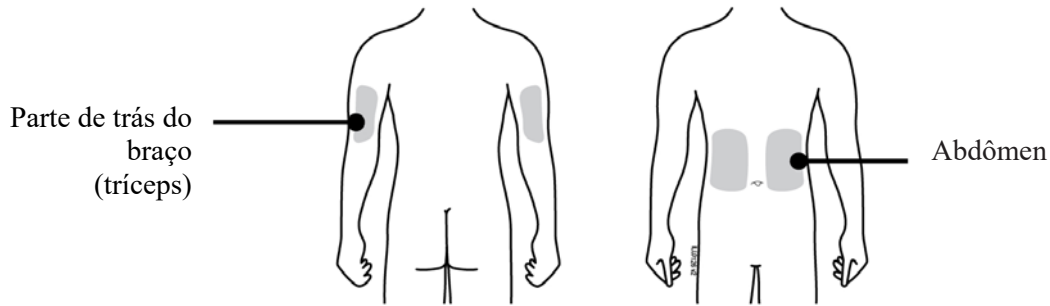
Coloque o suporte da seringa e o suporte do *on-body injector* em uma superfície limpa e bem iluminada. Espere atingir temperatura ambiente por 30 minutos antes de ativar. Verifique se o kit contém:

- Uma seringa preenchida de Neulastim
- Um *on-body injector*
- Bula do Profissional de Saúde
- Bula do Paciente
- Instruções de uso para o Profissional de Saúde
- Instruções de uso para o Paciente
- Cartão informativo

**Não** use o *on-body injector* se a embalagem tiver sido previamente aberta.



**B Escolha o local para injeção no paciente.**



**Escolha o local mais plano para a aplicação do *on-body injector*.**

**Certifique-se com o paciente quanto à sua habilidade para remover e monitorar o *on-body injector* por completo.**

- Você pode utilizar o lado esquerdo ou direito do abdômen, considerando uma distância de 5 cm ao redor do umbigo.
- Você pode utilizar a parte de trás do braço apenas se houver um cuidador disponível para monitorar o status do *on-body injector*.
- **Não** aplique o *on-body injector* em áreas com cicatrizes, manchas ou pelos em excesso. Em caso de pelos em excesso, apare cuidadosamente para deixar o *on-body injector* próximo da pele.
- **Não** aplique o *on-body injector* em áreas onde cintos, cós ou roupa apertada podem apertar, incomodar ou deslocar o *on-body injector*.
- **Não** aplique o *on-body injector* em locais cirúrgicos.
- **Não** aplique o *on-body injector* em áreas onde o *on-body injector* será afetado por dobras na pele.



**A seguir há uma visão geral dos passos para preparação do *on-body injector*.  
Leia esta seção primeiro.**

Antes de aplicar o *on-body injector* no paciente, localize o local de inserção do medicamento na capa azul da agulha para preencher o *on-body injector* com Neulastim.

**Nota:** Durante o preenchimento, um bipe soará e o *on-body injector* será ativado.

**Após ativação, você terá 3 minutos para:**

1. Esvaziar completamente o conteúdo da seringa dentro do local de inserção do medicamento.
2. Remover a seringa do local de inserção e descartar.
3. Remover a tampa azul da agulha no verso do *on-body injector*.
4. Retirar as duas abas do adesivo branco do verso do *on-body injector*.
5. Fixar o *on-body injector* na parte de trás do braço ou no abdômen do paciente.

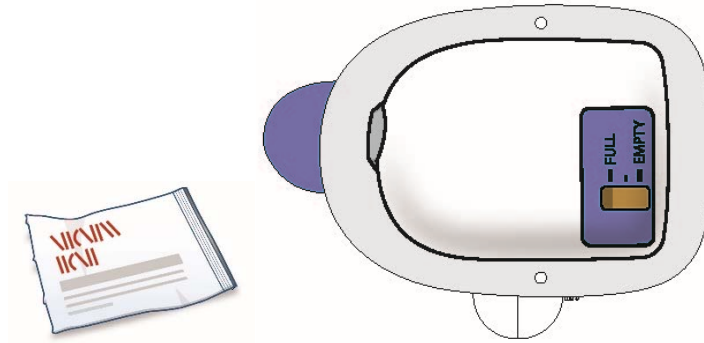
O *on-body injector* implantará a cânula em três minutos, mesmo se não fixado no paciente. Se não estiver no corpo do paciente em três minutos, não utilize o *on-body injector*. Recomece com um novo kit.

**Quando se sentir pronto, continue...**

**C** Limpe uma área no local da injeção mais ampla do que o adesivo contido no verso do *on-body injector*.

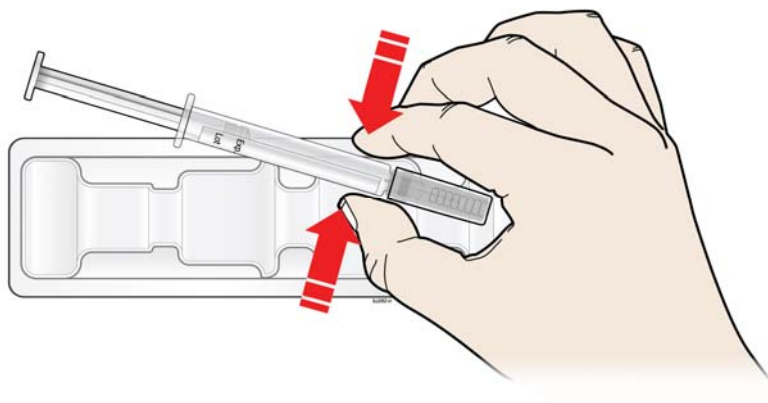
Escolha uma área mais ampla do que o tamanho do adesivo e limpe com álcool swab.

- A limpeza completa do local ajudará na aderência do *on-body injector* na pele.
- **Não utilize** um produto que não seja álcool, especialmente os que contenham óleos, loções ou *aloe vera*.
- Certifique-se que a pele estará isenta de óleo ou creme antes de aplicar o *on-body injector*.
- Garanta que a pele seque completamente.
- **Não** toque nesta área novamente antes de fixar o *on-body injector*.



**Passo 2: Prepare-se**

**A** Remova a seringa preenchida de Neulastim do suporte.

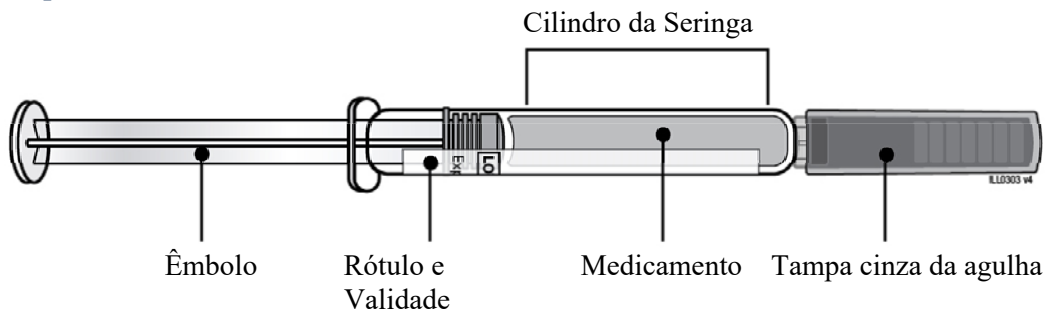


**Segure Aqui**

**Por razões de segurança:**

- **Não** segure na tampa da agulha.
- **Não** remova a tampa cinza da agulha até que esteja pronto para preencher o *on-body injector*.
- **Não** segure na haste do êmbolo.

**B** Inspeção o medicamento e a seringa preenchida de Neulastim. A solução deve estar límpida e incolor.



- **Não** utilize se a solução contiver partículas ou se for observada descoloração antes da administração.
- **Não** utilize se qualquer parte parecer rachada ou quebrada.
- **Não** utilize se a tampa cinza da agulha estiver faltando ou se não estiver corretamente posicionada.
- **Não** utilize se o prazo de validade impresso no rótulo estiver expirado.
- **Não** remova a tampa cinza da agulha até que esteja pronto para preencher o *on-body injector*.

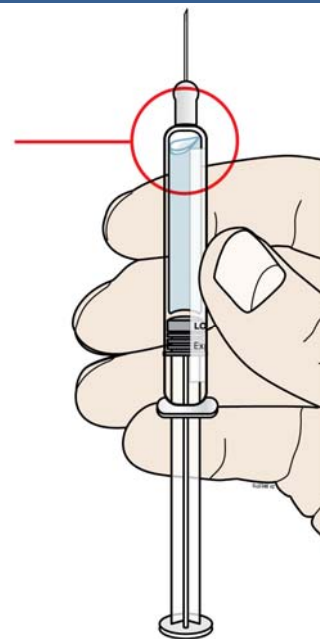
Em todos os casos acima, recomece com um novo kit.

A tampa cinza da agulha da seringa preenchida de Neulastim contém uma borracha natural, que é derivada do látex.

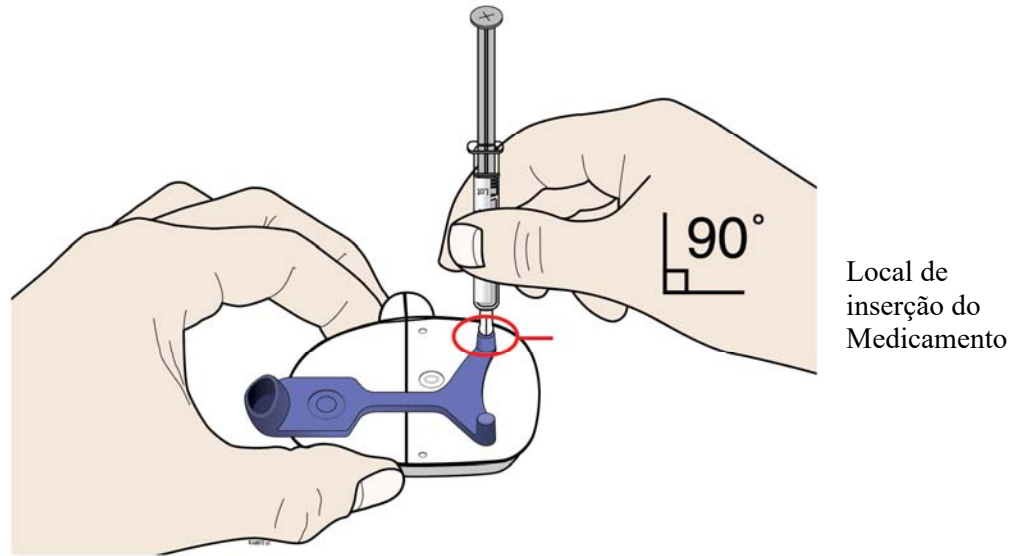
**C** Remova bolhas de ar da seringa preenchida.

Injetar bolhas de ar no *on-body injector* pode interferir na administração da dose completa.

- Remova cuidadosamente a tampa cinza da agulha da seringa longe do seu corpo.
- Gentilmente toque na seringa com o seu dedo até que as bolhas de ar atinjam o topo.
- Lentamente retire o ar da seringa, garantindo que seja expelido apenas o ar e não o produto.
- Uma pequena gota na ponta da agulha durante a eliminação de ar é normal.
- **Não** tampe a seringa novamente.



**D** Centralize a agulha diretamente sobre o local de inserção do medicamento em um ângulo de 90 graus. Insira por completo até o local de inserção, evitando os lados.



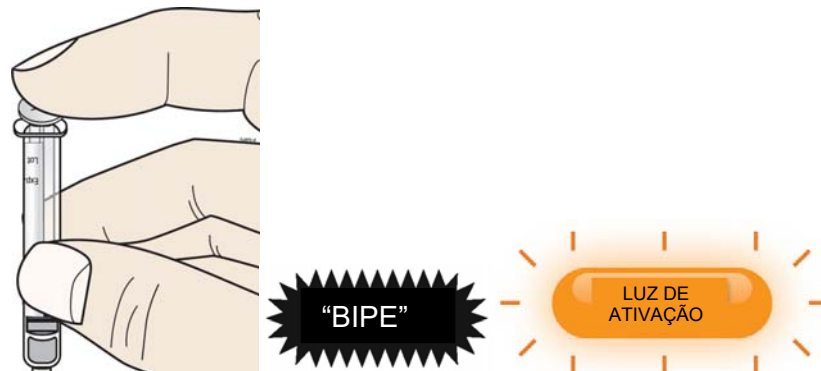
**Insira a agulha dentro do local de inserção do medicamento em um ângulo de 90 graus apenas.**

**Não** insira a agulha mais de uma vez.

**Não** dobre a agulha. Evite derramar o medicamento.

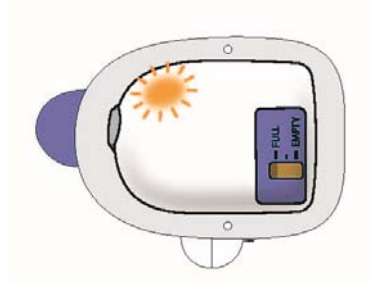
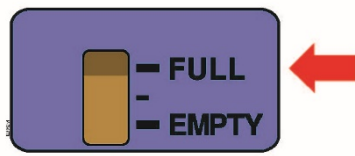
**Não** remova a tampa azul da agulha antes de preencher o *on-body injector*.

**E** Empurre a haste do êmbolo para esvaziar o conteúdo da seringa por completo. Durante o preenchimento, você vai escutar um bipe. A luz vai piscar na cor âmbar, indicando que você tem 3 minutos para aplicar o *on-body injector* no paciente.



Descarte a seringa utilizada no recipiente para objetos perfurocortantes.

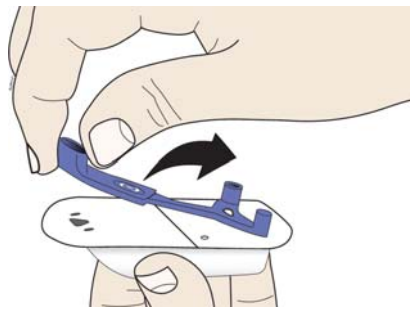
**F** Verifique se o *on-body injector* está completo e se a luz âmbar está piscando.



Você deve ver a luz âmbar piscando e uma linha preta ao lado de “FULL” (cheio) no indicador de preenchimento.

Se esse não for o caso, não utilize. Recomece com outro kit.

**G** Levante com firmeza e remova a tampa azul da agulha do *on body injector*.

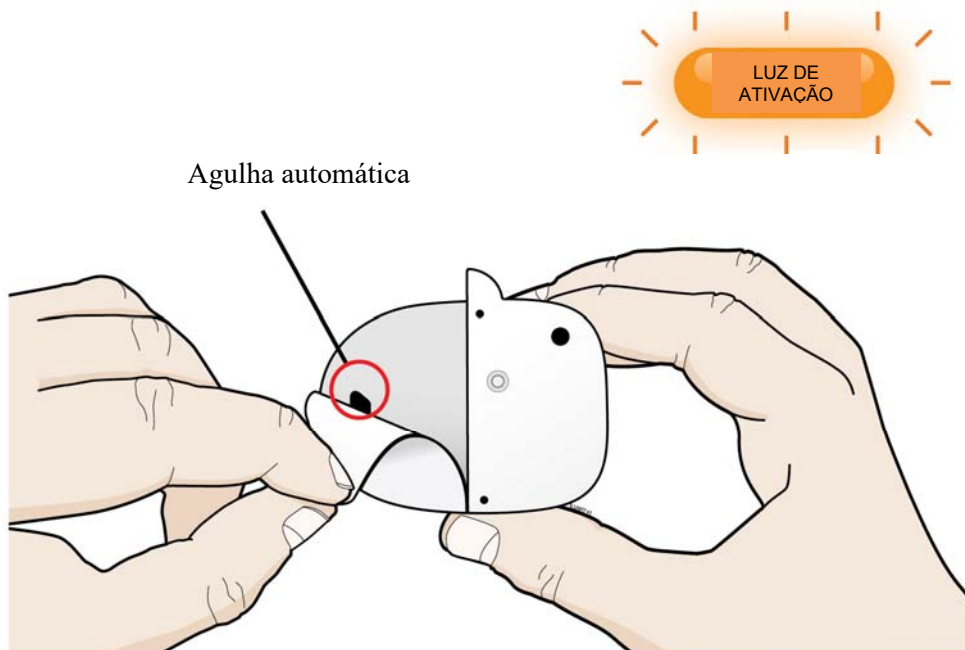


Uma gota do medicamento pode ser visível na ponta da agulha quando a tampa azul for removida.

### Passo 3: Aplicação

A

Remova as duas abas para que o adesivo fique visível. Nunca encoste as mãos ou as luvas no adesivo.

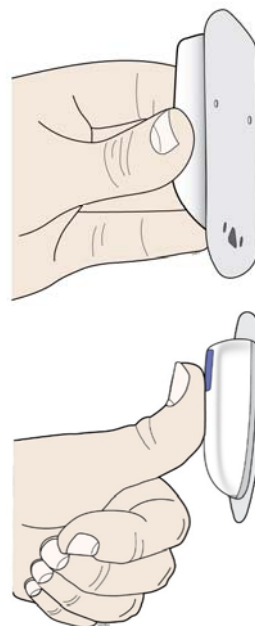


- **Não** toque ou contamine a área da agulha automática.
- **Não** remova ou dobre a almofada adesiva.
- **Não** utilize se a agulha ou se a cânula estiver prolongada fora do adesivo ou se estiver prolongada antes que o *on-body injector* seja colocado no paciente.
- **Não** coloque o adesivo em pele úmida.

Em todos os casos, recomece com outro kit.

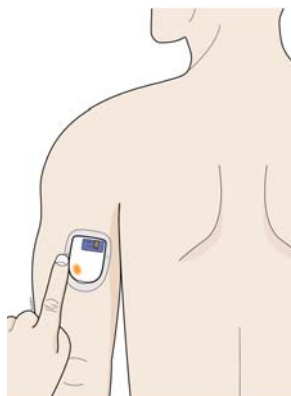
**B** Antes que a cânula seja implantada, aplique com firmeza o *on-body injector* de modo que fique visível e possa ser monitorado pelo paciente ou pelo cuidador. Agora você pode, cuidadosamente, aplicar o *on-body injector* sem dobrar ou amassar o adesivo.

- **Não** toque no adesivo. Segure a embalagem plástica do *on-body injector* com a ponta dos dedos e somente pelas laterais, mantendo os dedos fora do adesivo.
- **Não** deixe o adesivo enrolar ou dobrar durante a aplicação do *on-body injector* na pele.
- **Importante:** uma vez na pele, **pressione firmemente o *on-body injector*** para garantir aderência apropriada na pele do paciente.
- Uma vez na pele, gentilmente pressione ao redor de todo o adesivo para que se firme sem dobras ou envergaduras.
- Segure a parte de cima do *on-body injector* e percorra o dedo ao redor do adesivo para criar uma fixação segura.
- **Não** utilize qualquer material adicional para segurar o *on-body injector* no paciente.



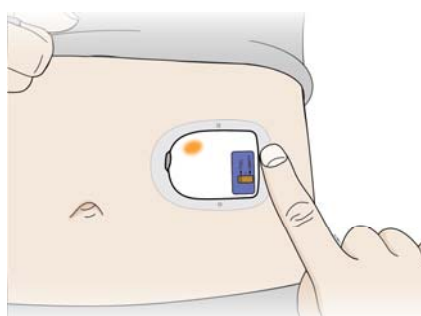
#### Parte de trás do braço (tríceps)

Vertical com a luz para baixo na direção do cotovelo



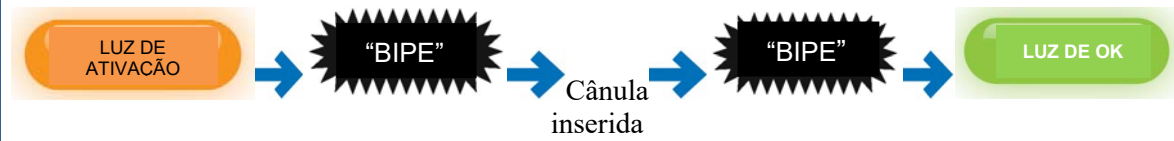
#### Abdômen

Horizontal com a luz para cima e visível ao paciente



**Não se preocupe se o bipe do *on-body injector* não estiver soando. Quando acabarem os 3 minutos, o *on-body injector* fará um som de bipe mostrando que a cânula está prestes a ser inserida.**

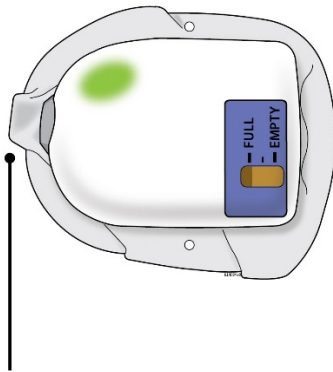
**C** Espere para que a luz mude para a cor verde. Isso significa que a cânula foi inserida. Não remova o *on-body injector* durante a inserção da cânula para evitar ferimentos por perfuração da agulha em você ou no paciente.



**Verifique a qualidade da aderência antes de liberar o paciente para casa.**

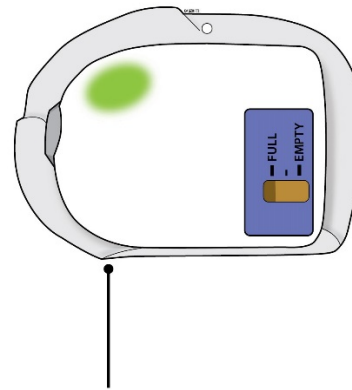
Se o adesivo estiver enrugado próximo à janela da cânula ou contiver dobras em qualquer lugar que possa interferir na aderência do *on-body injector*, remova o *on-body injector*. Recomece com um novo kit.

**Incorreto**



Adesivo enrugado

**Incorreto**



Adesivo dobrado próximo à janela da cânula



#### Passo 4: Finalize

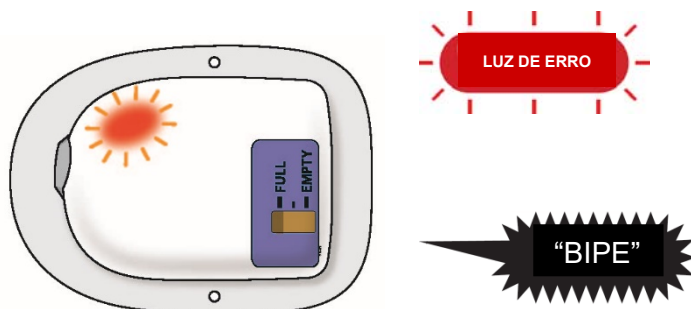
**A** Preencha a seção de Informação de Administração da Dose nas Instruções do Paciente. Certifique-se de incluir quando o *on-body injector* foi aplicado, quando a dose começará, e suas informações para contato. Revise as informações com o paciente.

Revise cada etapa das Instruções de Uso do paciente com o paciente. Forneça ao paciente a bula, as instruções de uso e o cartão de referência. Antes de o paciente ir para casa, garanta que ele tenha compreendido:

- O *on-body injector* sempre mostrará uma luz verde, piscando em intervalos lentos, para mostrar que está funcionando adequadamente.
- **Após aproximadamente 27 horas, uma série de “bipes” mostrarão que a administração da dose começará em 2 minutos.**
- **Quando a administração da dose começar, levará aproximadamente 45 minutos para finalizar. Durante este tempo, o *on-body injector* piscará uma luz verde com intervalos rápidos.**
- O paciente deve permanecer em um local onde possa monitorar o *on-body injector* durante toda administração da dose. O paciente deve evitar atividades e locais que possam interferir no monitoramento durante a administração de Neulastim pelo *on-body injector*. Por exemplo, viajar, dirigir, ou operar máquinas pesadas durante 26-29 horas após a aplicação do *on-body injector* (isso inclui o período de 45 minutos aproximados mais uma hora pós administração).
- Se o paciente tiver uma reação alérgica durante a administração de Neulastim, o paciente deve remover o *on-body injector* e ligar para o profissional de saúde ou procurar um pronto atendimento imediatamente.
- Se posicionado na parte de trás do braço, lembre o paciente que um cuidador deve estar disponível para monitorar o *on-body injector*.
- O *on-body injector* tem em seu verso um auto-adesivo para aderir à pele, não utilize material adicional para fixá-lo no local, uma vez que isso pode deslocar a cânula e levar a uma perda de dose ou incompleta de Neulastim.
- Quando a administração da dose estiver completa, o paciente ou o cuidador deve ouvir um longo bipe e ver uma sólida luz verde.
- Se a luz de erro vermelha acender, o adesivo estiver notoriamente molhado (saturado) ou o *on-body injector* for deslocado, então o paciente deve entrar em contato com o profissional de saúde imediatamente, uma vez que pode precisar de uma dose de reposição.
- Sempre descarte o *on-body injector* vazio em recipiente para descarte de objetos perfurocortantes, conforme instruído pelo seu profissional de saúde ou pelo Estado ou pelas leis municipais.
- Mantenha o *on-body injector* em uma distância de, pelo menos, 10 cm de equipamentos eletrônicos, tais como celulares, telefones sem fio, micro-ondas e outros. Caso esta recomendação de distância mínima não for seguida, pode haver falha na funcionalidade do *on-body injector* e pode haver perda de dose ou de dose incompleta de Neulastim.

## Atenção!

### O que fazer se você escutar o bipe ou quando a luz estiver vermelha.



Se, a qualquer momento, o bipe do *on-body injector* soar continuamente por cinco minutos, e a luz vermelha estiver piscando, retire o *on-body injector* do paciente.

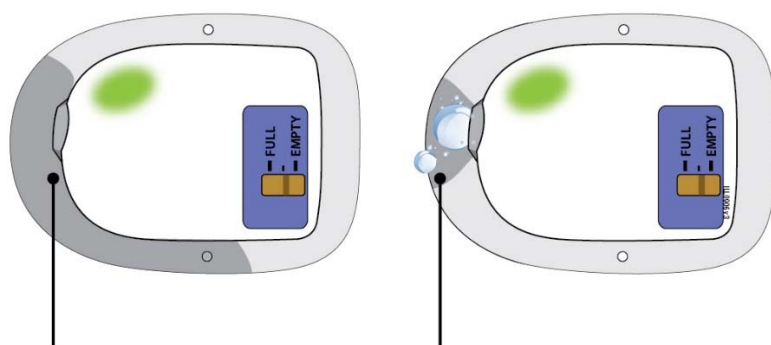
**Não aplique** o *on-body injector* no paciente se a luz vermelha de erro estiver piscando.

**Não deixe** o *on-body injector* no paciente se a luz vermelha de erro estiver piscando.

Em todos os casos, não utilize. Recomece com outro kit.

Se o paciente reportar que a luz vermelha está piscando, ele pode não ter recebido a dose completa. Agende um retorno.

### O que fazer se o adesivo ficar saturado com o fluido ou se o *on body-injector* estiver pingando.



Adesivo saturado

Fluido gotejando do *on-body injector*

Se o paciente reportar vazamento do *on-body injector*, ele pode não ter recebido a dose completa. Agende um retorno.

Não exponha o *on-body injector* aos seguintes ambientes, uma vez que o *on-body injector* pode ser danificado e o paciente pode ser ferido:

- Diagnóstico por imagem (por exemplo, ultrassom, raio-X, tomografia computadorizada, ressonância magnética);
- Tratamento por radiação;
- Ambientes ricos em oxigênio, como câmaras hiperbáricas.

### Compatibilidade Eletromagnética\*

As informações contidas nesta seção (como distanciamentos entre equipamentos) são, em geral, especificamente a respeito do *on-body injector*. Os números fornecidos não garantirão um funcionamento sem falhas mas devem fornecer garantia razoável. Essas informações podem não ser

aplicáveis para outros equipamentos eletrônicos; equipamentos mais antigos podem ser particularmente suscetíveis à interferência.

Notas gerais:

Equipamentos médicos elétricos requerem precauções especiais referentes à compatibilidade eletromagnética (CEM), e precisam ser instalados e configurados conforme informações CEM fornecidas neste documento.

Equipamentos de rádio frequência portáteis e móveis podem afetar equipamentos médicos elétricos.

Cabos e acessórios não especificados nas Instruções de Uso não são autorizados. A utilização de cabos e/ou de acessórios pode impactar negativamente a segurança, a performance e a compatibilidade eletromagnética (aumento das emissões e diminuição da imunidade).

Deve-se ter cuidado se o *on-body injector* for utilizado próximo a outro equipamento elétrico; se o uso adjacente for inevitável, o *on-body injector* deve ser observado para verificar se o seu funcionamento está normal nesta configuração.

<b>* Emissões Eletromagnéticas</b>		
O <i>on-body injector</i> tem uso pretendido no ambiente eletromagnético especificado abaixo. O usuário do <i>on-body injector</i> deve garantir que seja utilizado neste ambiente.		
Emissão	De acordo com	Ambiente eletromagnético
Emissões por Rádio Frequência (RF) (CISPR 11)	Grupo 1	O <i>on-body injector</i> utiliza energia RF apenas para sua funcionalidade interna. Portanto, sua emissão por RF é muito baixa e não é propensa a causar qualquer interferência em equipamento próximo.
CISPR B Classificação da emissão	Classe B	

<b>Imunidade Eletromagnética</b>			
O <i>on-body injector</i> tem uso pretendido no ambiente eletromagnético especificado abaixo. O usuário do <i>on-body injector</i> deve garantir que seja utilizado neste ambiente.			
Teste de Imunidade	Nível de Teste IEC	Nível de conformidade	Guia de Ambiente Eletromagnético
ESD IEC 61000-4-2	Contato ±6 kV Ar ±8 kV	Contato 6 kV Ar ±8 kV	Piso deve ser de madeira, concreto ou azulejo de cerâmica. Se o piso for sintético, o <i>r/h</i> deve ser de pelo menos 30%.
Frequência 50/60 Hz Campo Magnético IEC 61000-4-8	3 A/m	3 A/m	Campos magnéticos de frequência de potência devem ser de ambiente comercial ou hospitalar.
Campos de RF Irradiados 61000-4-3	3 V/m 80 MHz to 2.5 GHz	(E1)=3 V/m	Equipamentos de comunicação portáteis devem estar separados do <i>on-body injector</i> por uma distância não menor que abaixo: $D=(3.5/\sqrt{P})150$ kHz a 80 MHz

			$D=(3.5/E1)(\sqrt{P})80$ a 800 MHz $D=(7/E1)(\sqrt{P})800$ MHz a 2.5 GHz Onde P a é maior potência em watts e D é a distância recomendada em metros. As intensidades de campo dos transmissores fixos, conforme determinado por uma pesquisa eletromagnética, devem ser menores que os níveis de conformidade (V1 e E1). Pode ocorrer interferência nas proximidades de equipamentos que contêm um transmissor.
--	--	--	--

Especificações de teste para o equipamento de comunicação sem fio de ENGRENAGEM DA PORTA IMUNIDADE ao RF <sup>4</sup>						
O <i>on-body injector</i> para Neulastim é destinado ao uso no ambiente de radiofrequência especificado abaixo. O usuário deste equipamento deve garantir que ele seja usado nesse ambiente.						
Frequência do Teste (MHz)	Banda <sup>a)</sup> (MHz)	Serviço <sup>a)</sup>	Modulação <sup>b)</sup>	Potência Máxima (W)	Distância (m)	Nível de Imunidade do Teste (V/m)
385	380-390	TETRA 400	Modulação de Pulso <sup>b)</sup> 18 Hz	1.8	0.3	27
450	430-470	GMRS 460, FRS 460	FM <sup>c)</sup> ± 5 kHz desvio 1 kHz sine	2	0.3	28
710	704-787	LTE Band 13, 17	Modulação de Pulso <sup>b)</sup> 217 Hz	0.2	0.3	9
745						
780						
810	800-960	GSM 800/900, TETRA 800, iDEN 820, CDMA 850, LTE Band 5	Modulação de Pulso <sup>b)</sup> 18 Hz	2	0.3	28
870						
930						
1720	1700-1990	GSM 1800; CDMA 1900; GSM 1900;	Modulação de Pulso <sup>b)</sup>	2	0.3	28
1845						

1970		DECT; LTE Band 1, 3, 4, 25; UMTS	217 Hz			
2450	2400- 2570	Bluetooth, WLAN, 802.11 b/g/n, RFID 2450, LTE Band 7	Modulação de Pulso <sup>b)</sup>  217 Hz	2	0.3	28
5240	5100- 5800	WLAN 802.11 a/n	Modulação de Pulso <sup>b)</sup>  217 Hz	0.2	0.3	9
5500						
5785						

NOTA Se necessário para atingir o NÍVEL DE TESTE IMUNITÁRIO, a distância entre a antena transmissora e o EQUIPAMENTO ME pode ser reduzida para 1 m. A distância de teste de 1 m é permitida pela IEC 61000-4-3.

- a) Para alguns serviços, apenas as frequências de ligação ascendente estão incluídas.
- b) A portadora deve ser modulada usando um sinal de onda quadrada de ciclo de trabalho de 50%.
- c) Como alternativa à modulação FM, pode ser usada uma modulação de pulso de 50% a 18 Hz porque, embora não represente modulação real, seria o pior caso.

#### Distâncias de separação recomendadas entre equipamentos RF de comunicação portáteis e o *on-body injector*

Você pode ajudar a prevenir interferência eletromagnética mantendo a distância mínima entre os equipamentos de comunicação portáteis e RF (transmissores) e o *on-body injector*, conforme recomendado abaixo, de acordo com a potência máxima do equipamento de comunicação.

Máxima potência de saída do transmissor, em watts	Distância de separação de acordo com a frequência do transmissor, em metros		
	150 kHz a 80 MHz $D=(3.5/\sqrt{f})(\sqrt{P})$	80 a 800 MHz $D=(3.5/E1)(\sqrt{P})$	800 MHz a 2.5 GHz $D=(7/E1)(\sqrt{P})$
0.01	0.11667	0.11667	0.23333
0.1	0.36894	0.36894	0.73785
1	1.1667	1.1667	2.3333
10	3.6894	3.6894	7.3785
100	11.667	11.667	23.333

# AMGEN®

Neulastim® (pegfilgrastim)

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



## 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
21/01/2021	Versão atual	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	<p>1 seringa preenchida, com dispositivo de segurança, com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim.</p> <p>1 seringa preenchida, para ser utilizada com <i>on-body injector</i>, com 0,64 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim.</p>
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	<p>APRESENTAÇÕES</p> <p>COMPOSIÇÃO</p> <p>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>COMO DEVO USAR ESTE</p>	VP/VPS	<p>1 seringa preenchida, para ser utilizada com <i>on-body injector</i>, com 0,64 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim.</p>

							<p>MEDICAMENTO?</p> <p>O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>REAÇÕES ADVERSAS</p>		
05/12/2019	3363631/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	1 seringa preenchida, com dispositivo de segurança, com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim.



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	1 seringa preenchida, com dispositivo de segurança, com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim.
29/01/2018	0067863/18-5	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	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	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO		

			09/10/2015	2558666/16-3	Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	25/09/2017	PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS		
			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 BIOLÓGICO – 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	09/10/2015	0909314/15-1	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do local de Fabricação do	09/10/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim

		Bula – RDC 60/12			produto em sua embalagem secundária				
			27/07/2015	0684346/15-8	PRODUTO BIOLOGICO – Registro de Produto Novo	14/08/2015	TEXTO INICIAL		