

Fulphila

Mylan Laboratórios Ltda.

Solução injetável

10 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fulphila

pegfilgrastim

Fator de Crescimento Hematopoiético

APRESENTAÇÕES

Cartucho com 1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim com sistema de segurança.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 0,6 mL contém:

pegfilgrastim..... 6 mg (10 mg/mL)

excipientes: D-sorbitol, polissorbitato 20, ácido acético glacial*, hidróxido de sódio*, água para injetáveis q.s.

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fulphila 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

Fulphila é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre Fulphila e Neulastim.

Dados de Neulastim®

Em dois estudos randomizados, duplo-cegos, e pivotais em pacientes com câncer de mama estágio de alto risco II-IV submetidos a tratamento quimioterápico mielossupressor utilizando 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 àquela observada na administração diária de filgrastim (média de 11 administrações diárias). Na ausência de suporte com fator de crescimento, esse esquema resulta em uma duração média de neutropenia grau 4, de 5 a 7 dias, e em uma incidência de 30 a 40% de neutropenia febril. Em um estudo (n = 157), que empregou dose fixa de pegfilgrastim de 6 mg, a duração média de neutropenia grau 4 no grupo tratado com pegfilgrastim foi de 1,8 dias comparada com 1,6 dias no grupo do filgrastim (diferença de 0,23 dias, 95% IC de -0,15; 0,63). Durante todo o estudo, o índice de neutropenia febril foi de 13% nos pacientes tratados com pegfilgrastim comparado com 20% nos pacientes tratados com filgrastim (diferença 7%, 95% IC de -19%; 5%). Em um segundo estudo (n = 310), que empregou uma dose ajustada ao peso (100 µg/kg), a duração média da neutropenia grau 4 no grupo tratado com Neulastim foi de 1,7 dias, em comparação com 1,8 dias no grupo de filgrastim (diferença 0,03 dias, 95% IC de -0,36; 0,30). O índice global de neutropenia febril foi de 9% nos pacientes tratados com pegfilgrastim e de 18% nos pacientes tratados com filgrastim (diferença de 9%, 95% IC de -16,8%; -1,1%).

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

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

Dados de Fulphila X Neulastim®

Em um estudo randomizado (n=194), duplo-cego em pacientes com câncer de mama estágio de risco II ou III submetidos a tratamento quimioterápico utilizando doxorubicina, ciclofosfamida e docetaxel, o uso de Fulphila administrado uma única vez por ciclo reduziu a duração da neutropenia e a incidência de neutropenia febril de forma semelhante àquela observada na administração de Neulastim. Os pacientes foram randomizados de modo a receber Fulphila ou Neulastim (na proporção 2:1, respectivamente) e foram estratificados conforme suas idades e países. Amostras para realização da contagem absoluta de neutrófilos foram coletadas dentro das 24 horas antecedentes ao início da quimioterapia. As avaliações finais do estudo foram planejadas aos 28 dias (± 7 dias) a partir da última dose de Fulphila ou Neulastim. Adicionalmente, os pacientes foram submetidos a avaliações de acompanhamento até 168 dias (± 15 dias) da primeira dose de Fulphila ou Neulastim. No caso de dosagem atrasada, resultando em avaliações finais do estudo sendo realizadas além de 168 dias da primeira dose de Fulphila ou Neulastim, as avaliações de acompanhamento e de final de estudo foram combinadas. A análise primária de eficácia foi realizada no final do Ciclo 1. Operacionalmente, a análise do Ciclo 1 foi realizada após os pacientes randomizados terem descontinuado o estudo antes de completar o Ciclo 1, ou completado o Ciclo 1 do estudo e iniciado o Ciclo 2 (ou além). A data de corte dos dados para a análise do ciclo 1 foi individualizada. Ou seja, cada paciente teve sua própria data de corte de dados, ocorrendo na descontinuação do estudo, ou no dia da dose de quimioterapia no Ciclo 2, o que ocorresse primeiro. O endpoint primário de eficácia foi a duração da neutropenia grave (DSN) no ciclo 1, definida como dias com ANC < 0,5 × 10⁹ / l. Foi utilizado o modelo estatístico ANOVA, com tratamento variável independente, e um intervalo de confiança de 95% (IC) para a diferença na média dos mínimos quadrados (média de LS) do DSN para os dois tratamentos. A equivalência entre os dois tratamentos foi confirmada se o IC estivesse completamente dentro do intervalo de ± 1 dia. A média (± DP) de DSN no grupo Fulphila foi de 1,2 (± 0,93), a mediana de DSN foi de 1,0 e o DSN variou de 0 a 5 dias. No grupo Neulastim, a média (± SD) do DSN foi de 1,2 (± 1,10), a mediana do DSN foi de 1,0 e o DSN variou de 0 a 4 dias. O DSN foi de 1 dia para 51 (40,5%) pacientes no grupo Fulphila e 17 (25,4%) pacientes no grupo Neulastim. O DSN foi de 0 dias para 32 (25,4%) pacientes no grupo MYL-1401H e para 24 [35,8%] pacientes no grupo Neulastim. O DSN foi de 2 dias para 25 (27,8%) pacientes no grupo MYL-1401H e para 17 (25,4%) pacientes no grupo Neulastim.

Parâmetro	Fulphila (N=126)	Neulastim (N=67)
Duração de neutropenia grave (em dias)		
Média ± DP	1,2 ± 0,93	1,2 ± 1,10
Mediana	1,0, (0-5)	1,0, (0-4)
LS Média (SE)	1,31 (0,139)	1,30 (0,154)
LS Diferença Médias Neulastim (SE)	0,01 (0,148)	
95% CI ^a	(-0,285, 0,298)	
Duração (dias), n (%)		
0	32 (25,4%)	24 (35,8%)
1	51 (40,5%)	17 (25,4%)
2	35 (27,8%)	17 (25,4%)
3	7 (5,6%)	8 (11,9%)
4	0 (0,0%)	1 (1,5%)
5	1 (0,8%)	0 (0,0%)

IC = intervalo de confiança;

LS Média = média dos mínimos quadrados;

N = número total de pacientes com dados disponíveis no ciclo 1;

n = número de pacientes na amostra;

DP = desvio padrão;

SE = erro padrão

^aO IC 95% para a diferença na média dos mínimos quadrados é baseado no resultado de um modelo ANOVA com grupo de tratamento, país e faixa etária como fatores. A eficácia comparável foi declarada se o IC 95% estivesse completamente dentro desta faixa de (-1 dia, +1 dia).

O IC 95% (-0,285, 0,298) para a diferença em LS Média DSN de Fulphila e Neulastim foi encontrado dentro da faixa de equivalência pré-especificada de [-1 dia, +1 dia] com base no Modelo ANOVA com grupo de tratamento, país e faixa etária como fatores. Assim, a eficácia comparável de Fulphila e Neulastim pôde ser declarada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

O fator estimulador de colônias de granulócitos humanos (*G-CSF*) é uma glicoproteína, que regula a produção e liberação de neutrófilos a partir da medula óssea. O pegfilgrastim é um conjugado covalente de *G-CSF* recombinante humano (*r-metHuG-CSF*) com uma única molécula de polietilenoglicol (*PEG*) de 20 kd. O pegfilgrastim é uma forma de filgrastim de longa duração devido à reduzida depuração renal. Foi demonstrado que pegfilgrastim e filgrastim apresentam o mesmo mecanismo de ação, causando acentuado aumento no número de neutrófilos no sangue periférico dentro de 24 horas, com aumentos menores dos monócitos e/ou linfócitos. Da mesma forma que filgrastim, os neutrófilos produzidos em resposta a pegfilgrastim apresentam função normal ou aumentada, conforme demonstrado em testes sobre a função quimiotática e fagocitária. Assim como outros fatores de crescimento hematopoiético, o *G-CSF* apresentou propriedades estimulantes *in vitro* sobre as células endoteliais humanas. O *G-CSF* pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro*, incluindo células malignas, e efeitos similares podem ser observados em algumas células não mieloides *in vitro*.

Dados de Fulphila x Neulastim®

Foi realizado um estudo randomizado (n=50), aberto, com voluntários sadios (homens e mulheres entre 18 e 65 anos, inclusive) entre Fulphila (n=25) e Neulastim (n=25) no qual foram comparadas as contagens absolutas de neutrófilos (ANC) após administração subcutânea de 2 injeções de 6 mg de Fulphila e Neulastim. Após randomização, foi administrada uma injeção subcutânea de 6 mg de Fulphila ou Neulastim, tendo 6 voluntários sido retirados do estudo após a primeira injeção. Sendo assim, 44 voluntários completaram o estudo. Após 4 semanas de observação e amostragem, foi administrada nova injeção subcutânea de 6 mg do mesmo medicamento Fulphila (n=23) e Neulastim (n=21), seguida por 4 semanas adicionais de observação e amostragem. Conforme pode ser verificado na Figura 1, a média da contagem absoluta de neutrófilos (ANC) foi similar em ambos os medicamentos.

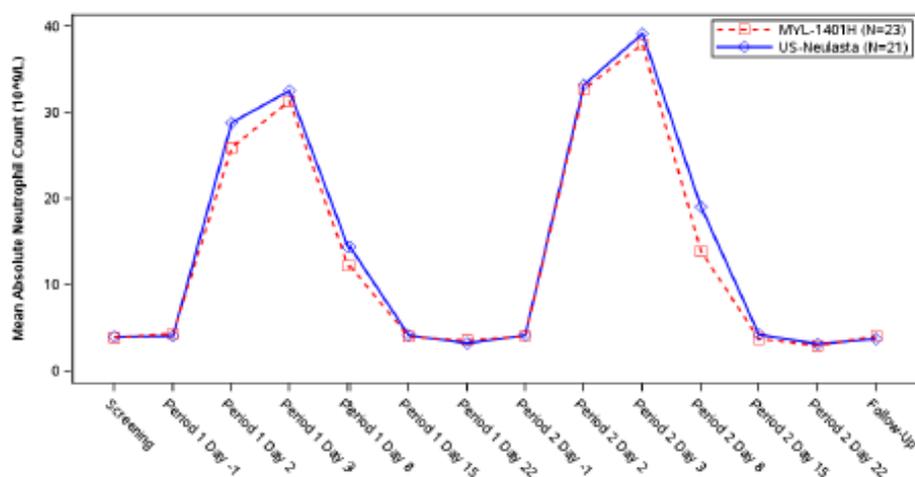


Figura 1

No Dia 2 do Período 1 (24 horas pós-dose), os níveis de ANC foram aproximadamente 6,0 vezes e 7,1 vezes mais elevados em comparação com os valores basais (Dia -1 do Período 1) após a administração de 6 mg Fulphila ou 6 mg Neulastim respectivamente (ver Figura 1). Vinte e quatro horas

mais tarde, no dia 3, os níveis de ANC foram ainda mais elevados: aproximadamente 7,3 vezes ou 8,0 vezes em comparação com os valores basais após administração de Fulphila e Neulastim, respectivamente. Nos dias subsequentes, os níveis de ANC diminuíram e voltaram ao normal no dia 15.

No Período 2, observou-se uma resposta um pouco mais forte do que no Período 1, com os níveis de ANC nos Dias 2 e 3 sendo aproximadamente 8,0 vezes e 9,3 vezes mais elevados, respectivamente, em comparação com os valores basais (Dia -1 do Período 2) após administração de Fulphila e aproximadamente 8,0 vezes e 9,4 vezes superior, respectivamente, em comparação com os valores basais após administração de Neulastim. Tal como no Período 1, nos dias subsequentes, os níveis de ANC diminuíram e voltaram ao normal no Dia 15.

Farmacocinética

Dados do Neulastim

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

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

Eliminação - A eliminação de pegfilgrastim não é linear com relação à dose, e a depuração plasmática de pegfilgrastim diminui com o aumento da dose. O pegfilgrastim parece ser eliminado, principalmente, pela depuração mediada pelos neutrófilos que se tornam saturados com doses mais elevadas. De acordo com o mecanismo autorregulador de depuração, a concentração plasmática de pegfilgrastim diminui rapidamente no início da recuperação dos neutrófilos (vide Figura 2).

Figura 2. Perfil da Concentração Plasmática Mediana de Pegfilgrastim e Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) em Pacientes Submetidos à Quimioterapia após Injeção Única de 6 mg

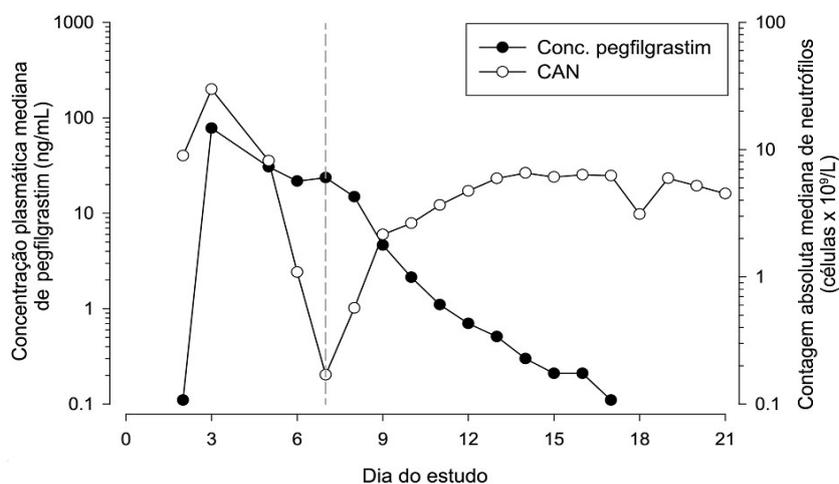


Figura 2

Dados obtidos nos estudos clínicos entre Fulphila X Neulastim®

Foi realizado um estudo randomizado (n=216), duplo-cego, com 3 períodos e 3 tratamentos para avaliação farmacocinética comparativa entre Fulphila e Neulastim (EUA e Europa) após injeção subcutânea única de 2 mg em voluntários saudáveis. Após administração subcutânea de dose única de Fulphila e Neulastim, os picos de concentração plasmática de pegfilgrastim foram equivalentes entre ambos os medicamentos (Figura 3).

Figura 3. Perfil Comparativo da Concentração Plasmática Média de Pegfilgrastim em Pacientes Submetidos à Quimioterapia após Injeção Única de 2 mg de Fulphila e Neulastim (EUA e Europa).

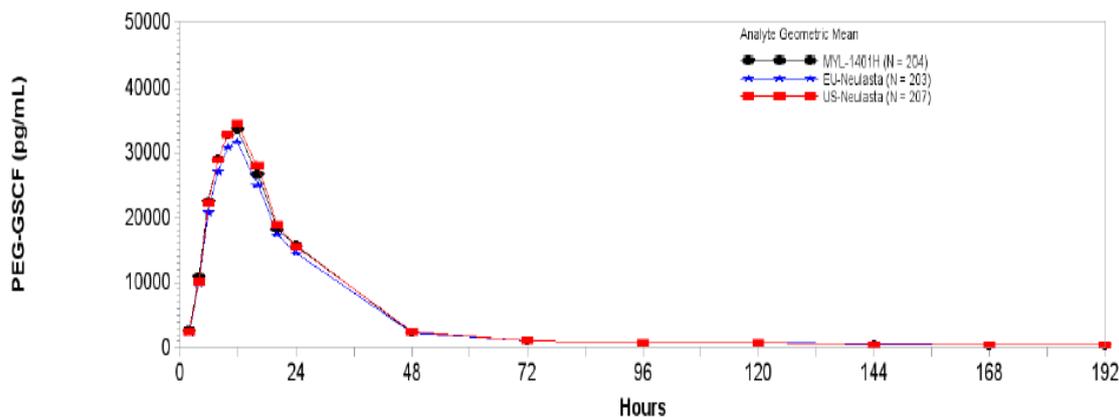


Figura 3

Farmacocinética em populações especiais (Dados de Neulastim®)

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

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

Segurança Pré-clínica (Dados de Neulastim®)

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 sobrevida intrauterina não foram afetados por pegfilgrastim administrado por via subcutânea. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida.

Outros - Os dados de estudos pré-clínicos convencionais de toxicidade de doses repetidas revelaram que os efeitos farmacológicos esperados incluem o aumento do número de leucócitos, hiperplasia mieloide na medula óssea, hematopoiese extramedular e esplenomegalia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

A segurança e eficácia de pegfilgrastim não foram investigadas em pacientes com síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide crônica e em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) secundária. Portanto, não deve ser usado em tais pacientes. Deve-se ter cuidado na distinção entre o diagnóstico de transformações blásticas da leucemia mieloide crônica e o de leucemia mieloide aguda.

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

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

O início de sinais pulmonares, como tosse, febre e dispnéia, em associação com sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e deterioração da função pulmonar, além do número de neutrófilos aumentado, podem corresponder a sinais preliminares da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA). Em tais circunstâncias, o uso de pegfilgrastim 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 fator estimulante de colônias de granulócitos e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os pacientes que desenvolverem sintomas de síndrome de extravasamento capilar sistêmico devem ser monitorados rigorosamente, e devem receber tratamento sintomático padrão, o que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

Esplenomegalia e Ruptura Esplênica - Casos incomuns, mas geralmente assintomáticos, de esplenomegalia e casos incomuns de ruptura esplênica, incluindo alguns casos fatais, foram relatados após a administração de pegfilgrastim (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). Portanto, o tamanho do baço deve ser cuidadosamente monitorado (exemplo: exame clínico, ultrassom). Um diagnóstico de ruptura esplênica deve ser considerado em pacientes relatando dor abdominal alta à esquerda ou dor na extremidade do ombro esquerdo.

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

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

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

48 horas após a administração, e consistente com o efeito farmacodinâmico desse medicamento. Consistente com os efeitos clínicos e com a possível leucocitose, a contagem de *WBC* deve ser feita em intervalos regulares durante o tratamento. Se as contagens de leucócitos excederem $50 \times 10^9/L$ após o nadir esperado, esse medicamento deve ser descontinuado imediatamente.

Hipersensibilidade - Hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorrem no tratamento inicial ou subsequente, foi relatada em pacientes tratados com pegfilgrastim. Descontinuar permanentemente pegfilgrastim em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar pegfilgrastim 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 houve o 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”). Interrompa o uso de Fulphila se houver suspeita de aortite.

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

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

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

Fulphila contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 6 mg, por exemplo: essencialmente ‘isento de sódio’.

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

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

Amamentação - Há poucas informações sobre a excreção de pegfilgrastim /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 pegfilgrastim 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 pegfilgrastim sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas é nula ou insignificante.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

A segurança e a eficácia de pegfilgrastim não foram avaliadas em pacientes recebendo quimioterapia associada com mielossupressão retardada, como as nitrosoureas.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. Não agitar. Manter o produto na embalagem externa para protegê-lo da luz. Fulphila pode ser exposto à temperatura ambiente (não superior a 30°C) por um único período máximo de até 72 horas. Se Fulphila for deixado em temperatura ambiente por mais de 72 horas, deve ser descartado.

Antes da administração, a solução de Fulphila deve ser inspecionada visualmente quanto a material particulado. Apenas uma solução límpida e incolor deve ser injetada.

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

Antes da utilização de Fulphila, retire-o da geladeira e espere que a seringa preenchida atinja a temperatura ambiente (cerca de 30 minutos) antes de administrar o produto.

Prazo de Validade - 24 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.

Fulphila é uma solução límpida e incolor apresentada em seringas preenchidas de dose única.

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 Fulphila deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência em oncologia e/ou hematologia.

Posologia

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

Método de Administração

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

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

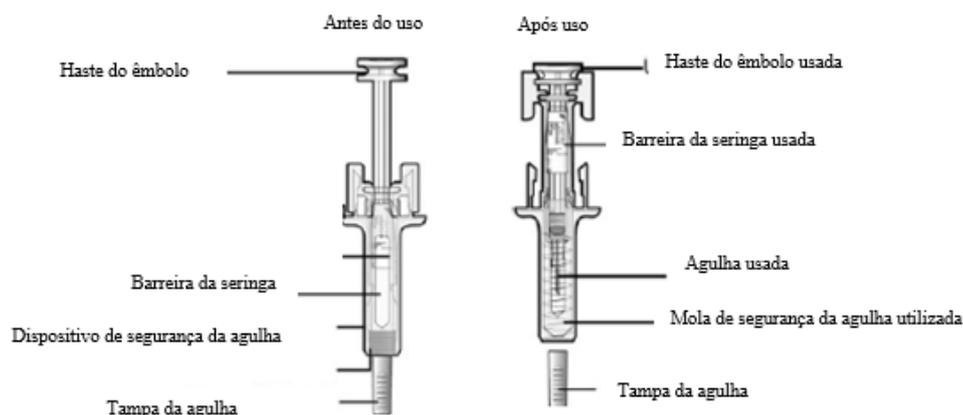
INSTRUÇÕES PARA APLICAÇÃO DA SERINGA PREENCHIDA DE FULPHILA COM DISPOSITIVO DE SEGURANÇA

Esta seção contém informação sobre como aplicar uma injeção de **Fulphila seringa preenchida com dispositivo de segurança**.

Ler 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.



Remover, do refrigerador, a seringa preenchida. Deixar a seringa preenchida em temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Isto fará com que a injeção seja mais confortável. Não aquecer Fulphila de outra forma (por exemplo, não aqueça no micro-ondas ou em água quente). Além disto, não deixar a seringa exposta à luz solar direta.

Não agitar a seringa preenchida.

Não retirar a tampa da agulha até que esteja pronto para injetar.

Etapa 1: Equipamentos

A. Encontrar uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana, como uma mesa.

B. Retirar a embalagem da seringa preenchida da geladeira e colocá-la na sua superfície de trabalho limpa. Deixá-la atingir a temperatura ambiente por 30 minutos antes de administrar uma injeção.

C. Retirar a seringa preenchida do cartucho.

D. Lavar bem as mãos com sabão e água.

E. Reunir os suprimentos para a injeção:

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

Etapa 2: Preparo da injeção

F. Segurar a proteção de segurança da agulha para remover a seringa preenchida do berço.

Por razões de segurança:

- Não pegue no êmbolo.
- Não segure a tampa da agulha cinza.

G. Inspeccionar o medicamento e a seringa.

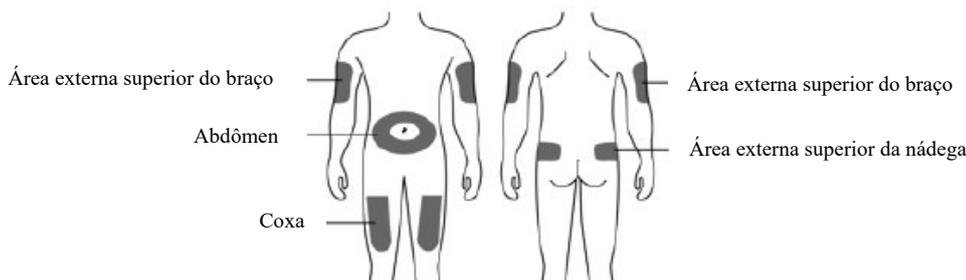
- Verifique se a solução é límpida e incolor.

Não utilizar a seringa se:

- O medicamento estiver turvo ou descolorido ou contém flocos ou partículas.
- A seringa preenchida sofrer quedas.
- Qualquer parte parece rachada ou quebrada.
- Não constar a tampa da seringa
- O medicamento já estiver expirado.

H. Preparar e limpar o local da injeção. Os locais abaixo podem ser utilizados para injeção:

- Coxa;
- Abdômen, exceto por uma área de 5 centímetros ao redor do umbigo;
- Área externa superior das nádegas (somente se outra pessoa estiver aplicando a injeção) e
- Área externa da parte superior do braço (somente se alguém estiver lhe dando a injeção).



Limpar o local da injeção com um pano embebido em álcool. Deixar a pele secar.

- Não tocar na área limpa novamente antes de injetar.
- Não injetar em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou endurecida. Evitar injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.
- Se você quiser usar o mesmo local de injeção, verificar se não é o mesmo local no local da injeção que você usou para uma injeção anterior.

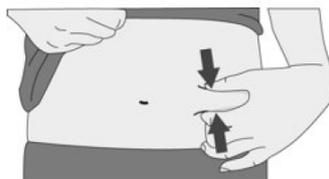
I. Segurar a seringa preenchida pelo dispositivo de segurança da agulha. Quando estiver pronto, puxar com cuidado a tampa da agulha e retirá-la da seringa.

- Não torcer ou dobrar a tampa da agulha.
- Não segurar a seringa preenchida pela haste do êmbolo.
- Não voltar a colocar a tampa da agulha na seringa preenchida. Descartar a tampa da agulha no lixo.

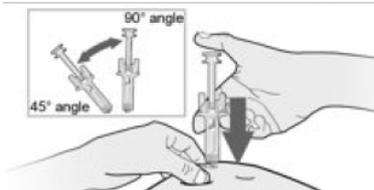


Etapa 3. Injeção

J. Pinçar o local de injeção limpo para criar uma superfície firme. Manter o local pinçado durante a injeção.



K. Inserir a agulha na pele com ângulo entre 45 e 90 graus. Não tocar na área limpa da pele.

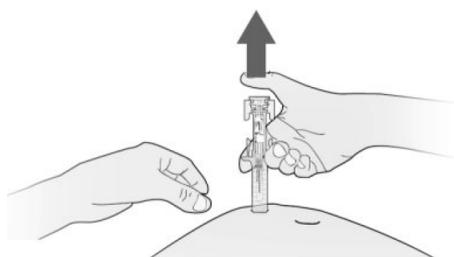


L. Usando pressão lenta e constante, empurrar a haste do êmbolo até atingir o fundo. O êmbolo deve ser empurrado completamente para injetar a dose completa.



M. Uma vez que toda a dose tenha sido injetada, o dispositivo de segurança da agulha será acionado. Você pode fazer o seguinte:

- Soltar o êmbolo até que toda a agulha esteja coberta e depois remover a agulha do local de injeção.
- Remover com cuidado a agulha do local de injeção e soltar o êmbolo até que toda a agulha esteja coberta pelo dispositivo de segurança da agulha.



Depois de soltar o êmbolo, o dispositivo de segurança da agulha cobrirá com segurança a agulha da seringa.

- Uma vez que a agulha tenha sido removida do local de injeção, descartar a seringa e a agulha imediatamente.
- Se o dispositivo de segurança da agulha não tiver sido ativado ou foi apenas parcialmente ativado, descartar o produto (sem colocar a tampa da agulha).
- Após remoção da seringa, se parecer que ainda há medicamento na seringa, isso significa que a dose completa não foi aplicada. Ligar para o médico imediatamente. Não utilizar Fulphila restante na seringa.

N. Examinar o local da injeção. Se houver sangue, pressionar o local com um chumaço de algodão ou gaze no local da injeção. Não esfregar o local da injeção. Fazer um curativo, se necessário.

Etapa 4. Descarte de seringas usadas

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança de Neulastim

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

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

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

Esplenomegalia, geralmente assintomática, é incomum.

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

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

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

Resumo Tabulado de Reações Adversas de Neulastim

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

Classe de sistema e órgãos do MedDRA	Reações adversas Neulastim				
	Muito comum (≥ 1/10) ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento	Comum (≥ 1/100 a < 1/10) ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100) ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento	Muito raro (< 1/10.000) ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento
Distúrbios do sistema sanguíneo e do sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitose ¹	Crise falciforme ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplênica ²		
Distúrbios do Sistema imunológico			Reações de hipersensibilidade; Anafilaxia		
Distúrbios metabólicos e nutricionais			Elevações do ácido úrico		
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça ¹				
Distúrbios vasculares			Síndrome de extravasamento capilar ¹	Aortite	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			Síndrome da Angústia Respiratória Aguda ² ; Reações adversas pulmonares (pneumonia intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares e fibrose pulmonar) Hemoptise	Hemorragia pulmonar	
Distúrbios gastrointestinais	Náusea ¹				
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			Síndrome de Sweet (dermatose febril aguda) ^{1,2} ; Vasculite cutânea ^{1,2}		
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor óssea	Dor musculoesquelética (mialgia, artralgia, dor nas extremidades, dor nas costas, dor musculoesquelética, dor no pescoço)			
Distúrbios gerais e condições do local da administração		Dor no local da injeção ¹ Dor torácica não-cardíaca	Reações no local da injeção ²		
Investigações			Elevações de lactato desidrogenase e fosfatase alcalina ¹ ; Elevações temporárias de <i>LFT's</i> para ALT ou AST ¹		
Distúrbios renais e urinários			Glomerulonefrite ²		

¹ Vide “Descrição de Reações Adversas Seleccionadas” abaixo.

² Essa reação adversa foi identificada na vigilância pós-comercialização de Neulastim, 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 de Neulastim

Casos incomuns de síndrome de Sweet foram relatados, embora em alguns casos malignidades hematológicas de base possam ter um papel importante.

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

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

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

Elevações reversíveis leves a moderadas de ácido úrico e fosfatase alcalina, sem efeitos clínicos associados, foram incomuns; elevações reversíveis leves a moderadas de lactato desidrogenase, sem efeitos clínicos associados, foram incomuns em pacientes tratados com Neulastim após quimioterapia citotóxica.

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

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

Casos comuns de trombocitopenia foram relatados.

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

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

Resumo do Perfil de Segurança Comparativo entre Fulphila e Neulastim®

Em estudos clínicos de fase 3, comparando Fulphila e Neulastim foi observado que a frequência e severidade das reações adversas foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento, conforme pode ser verificado na tabela abaixo:

Classe de Sistema e órgãos do MedDRA	Reações adversas					
	Neulastim (N=67)			Fulphila (N=127)		
	Muito comum ($\geq 1/10$) ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento	Muito comum ($\geq 1/10$) ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento
Distúrbios do sistema sanguíneo e do sistema linfático	Anemia	Trombocitopenia, Neutropenia febril.		Anemia, Trombocitopenia	Neutropenia febril Trombocitose	
Distúrbios cardíacos		Taquicardia, Taquicardia sinusal		Taquicardia		Cardiomiopatia metabólica, Taquicardia sinusal
Distúrbios oculares		Lacrimação aumentada, Acuidade visual reduzida			Lacrimação aumentada	Conjuntivite alérgica
Distúrbios gastro-intestinais	Náusea, Diarreia, Vômito	Dor abdominal, Constipação, Estomatite, Boca seca, Língua geográfica, Dor de dente		Náusea, Diarreia	Dor abdominal Constipação Dispepsia Estomatite Vômito Doença do refluxo gastroesofágico	Flatulência, Envenenamento alimentar, Síndrome do intestino irritável
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Astenia, Fadiga*	Pirexia Dor no peito Contusões no local da injeção Eritema no local da injeção Inflamação da mucosa Dor torácica não cardíaca		Astenia Fadiga*	Pirexia	Desconforto no peito, Queimação, Edema generalizado, Inflamação da mucosa

Distúrbios hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia			Hiperbilirrubinemia	
Lesões, envenenamento e complicações processuais		Inflamação no local da incisão Reação relacionada à infusão				
Investigações	alanina aminotransferas e aumentada, aspartate aminotransferas e aumentada	Fosfatase alcalina no sangue aumentada, Contagem de plaquetas diminuída, Creatinina no sangue aumentada, Glicose no sangue aumentada, Desidrogenase de lactato sanguíneo aumentada, Teste de função hepática anormal, Contagem de plaquetas diminuída			Alanina aminotransferase aumentada, Aspartate aminotransferase aumentada, Fosfatase alcalina no sangue aumentada, Contagem de plaquetas diminuída, Bilirrubina sanguínea aumentada, Creatinina no sangue aumentada, Glicose no sangue aumentada, Tempo de protrombina, Contagem de plaquetas diminuída, Redução de peso	Desidrogenase de lactato sanguíneo aumentada, Pressão sanguínea aumentada, Frequência cardíaca aumentada, Teste de função hepática anormal
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Hiperglicemia, Hiponatremia, <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2	Hipocalcemia		Perda de apetite Hipocalcemia	Hiperglicemia, Hipoalemia, Hiponatremia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor óssea*	Dor nas costas, Mialgia, Artralgia, Dor musculoesquelética, Dor no pescoço, Dor na extremidade, Sinovite		Dor óssea*	Dor nas costas Mialgia, Dor no pescoço, Dor na extremidade	Dor torácica musculoesquelética, Dor espinhal
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Neuropatia sensorial periférica, Tontura, Hipoestesia, Neuropatia periférica			Dor de cabeça, Neuropatia sensorial periférica, Disgeusia	Tontura, Hipoestesia, Parestesia, Síncope
Distúrbios psiquiátricos		Insônia				Irritabilidade
Distúrbios renais e urinários						Leucocitúria
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários		Menstruação irregular, Inflamação da mama			Menstruação irregular	Adeniose Amenorréia Dor no peito, Displasia cervical, Metrorragia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Tosse Congestão nasal Rinorréia			Pneumonia	Dor orofaríngea, Rinite vasomotora
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Alopecia*	Pele seca Dor cicatriz		Alopecia*	Dermatite alérgica	Pele seca, Distrofia ungueal
Distúrbios vasculares		Hematoma, Hipotensão, Linfostase			Vermelhidão com calor	Vermelhidão, Hipertensão, Linfostase, Flebite, Trombose venosa

As três reações adversas relatadas com mais frequência em ambos os grupos de tratamento foram nas classificação de sistema de órgãos (SOC): Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo (76 [59,8%] pacientes no grupo tratado com Fulphila e 36 [53,7%] pacientes no grupo tratado com Neulastim), Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (52 [40,9%] pacientes no grupo tratado com Fulphila e 24 [35,8%] pacientes no grupo tratado com Neulastim) e Distúrbios gastrointestinais (50 [39,4%] pacientes no grupo tratado com Fulphila e 33 [49,3%] pacientes no grupo tratado com Neulastim). As reações adversas mais comumente relatadas ocorrendo em $\geq 20\%$ dos pacientes foram alopecia relatada por 76 (59,8%) pacientes no grupo tratado com Fulphila e 36 (53,7%) pacientes no grupo tratado com Neulastim, dor óssea relatada por 51 (40,2%) pacientes do grupo tratado com Fulphila e 24 (35,8%) pacientes

do grupo tratado com Neulastim, náusea relatada por 37 (29,1%) pacientes no grupo tratado com Fulphila e 25 (37,3%) pacientes no grupo tratado com Neulastim, e fadiga relatada por 19 (15,0%) pacientes no grupo tratado com Fulphila e 16 (23,9%) pacientes no grupo tratado com Neulastim.

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.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830.0073

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF/RJ: 13.349

Fabricado por:

Biocon Biologics India Limited

Block N° B1, B2, Q13 of Q1 and W20 and UNIT S18, 1st Floor, Block B4, Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4, & 5, Phase IV, Bommasandra-Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bengaluru -560 099 – Índia

Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana - Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



0800-020 0817



sac@mylan.com

www.mylan.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/09/2020.



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/03/2021	XXXXXX	Inclusão Inicial de Texto de Bula	30/07/2019	1910474/19-0	10369-PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	14/09/2020	Dizeres Legais Reações adversas (RDC 406/2020)	VP/VPS	1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim com dispositivo de segurança



Histórico de Alterações - Mylan	
Versão	Descrição das Alterações
AR.00.06.19	Criação de versão AR para submissão de registro. A versão AR.00.06.19 foi elaborada com base na bula registrada aprovada pelos EUA e conforme bula do medicamento comparador Neulastim, aprovada pela Anvisa em 02/2019.
AR.00.01.20	Revisão de texto de bula conforme NT Nota de Esclarecimento 002/2016/GPBIO/CBREM/GGMED/ANVISA; bula do medicamento comparador Neulastim, publicada no Bulário Eletrônico em Dez/2019; e Exigências Anvisa nº Exigência Nº: 2518230/19-7 (GFARM) e 2333317/19-1 (GPBIO).
AR.01.09.20	Aprovação do registro. - Inclusão do MS. - Atualização razão social do fabricante do medicamento. - Alteração da frase “Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm , ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal” por “Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa” (RDC 406/2020). Su Item 3 – Substituído “(ver Figura S 1)” por “(ver Figura 1)”.