

Pelgraz
Accord Farmacêutica Ltda
solução injetável
6 mg/ 0,6 ml

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Pelgraz
(pegfilgrastim)

APRESENTAÇÕES

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

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 0,6mL contém:

Pegfilgrastim.....6 mg

Excipientes: ácido acético, sorbitol, polissorbato 20, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pelgraz é indicado para promover 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

Pelgraz é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre Pelgraz e o medicamento comparador Neulasta (aprovado pela União Europeia e licenciado nos Estados Unidos), que corresponde ao medicamento comparador Neulastim no Brasil.

Resultados de eficácia do produto biológico comparador

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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 clínico controlado com placebo, 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). Novecentos 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 mediano 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**”).

Resultados obtidos nos estudos comparativos entre o biossimilar e o produto biológico comparador

Foi conduzido um estudo de fase III, randomizado, ativo controlado, avaliador cego, para avaliar a segurança e eficácia de Pelgraz versus Neulasta aprovado pela União Europeia (NEU) e licenciado nos Estados Unidos (NEUA) em indivíduos com câncer de mama em estágio IIa, IIb ou IIIa recebendo quimioterapia anticâncer TAC (docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida) como adjuvante. 595 pacientes do sexo feminino foram randomizados em 56 centros de investigação em 11 países. Dos 595 pacientes, 589 foram randomizados e dosados. Os pacientes foram randomizados para Pelgraz ou NEU ou NEUA em uma proporção de 2: 1: 1. Dose fixa de 6 mg/ 0,6 mL foi administrada uma vez por ciclo de quimioterapia por 6 ciclos. A duração da neutropenia grave (DNG) no Ciclo 1 foi a variável primária da avaliação da similaridade da eficácia de Pelgraz com NEU e Pelgraz com NEUA. Para declarar equivalência, o IC de 95% deve estar dentro da faixa de -0,5 a 0,5 dia. Conforme pré-especificado no protocolo, a população de análise primária era o conjunto de análises completo (CAC) e o conjunto de análises por protocolo (PP) era de suporte. Dois grupos foram analisados no CAC-As randomizados e CAC-As tratados. Os resultados estão tabulados abaixo:

Estatística para	Pelgraz	Neulasta NEUA	Neulasta NEU	Pelgraz - Neulasta	Pelgraz - Neulasta	Neulasta NEU -
------------------	---------	---------------	--------------	--------------------	--------------------	----------------

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

				NEUA	NEU	Neulasta NEUA
CAC – Como Randomizado						
Média LS	1.63	1.39	1.61	0.24	0.02	0.21
IC 95%	1.47 a 1.79	1.17 a 1.61	1.38 a 1.83	-0.03 a 0.51	-0.25 a 0.30	-0.10 a 0.53
CAC – Como Tratado						
Média LS	1.62	1.39	1.63	0.23	-0.01	0.24
IC 95%	1.46 a 1.77	1.17 a 1.61	1.41 a 1.86	0.04 a 0.50	-0.29 a 0.26	-0.07 a 0.56

Variáveis secundárias de eficácia do estudo de fase III comparativo de Pelgraz com o produto referência Neulasta (aprovado pela União Europeia (NEU) e licenciado nos Estados Unidos (NEUA)) no ciclo 1

	Pelgraz	Neulasta NEUA	Neulasta NEU
Neutropenia grave Grau 4	77,2%,	75,0%	79,6%,
Neutropenia grave Grau 3	9,5%,	13,5%	8,8%
Dias médios para atingir o pico da Contagem absoluta de neutrófilos	3.4	3.1	3.1
Dias médios para atingir a contagem absoluta de neutrófilos nadir	7,1	7,1	7,3
Dias médios para atingir a recuperação média da contagem absoluta de neutrófilos ($\geq 2,0 \times 10^9/L$)	9.4	9.5	9.2
Taxa de neutropenia febril (teste qui-quadrado post-hoc: P = 0,548 (ciclo 1))	5,1%	4,1%	3,4%
Taxa de neutropenia febril (todos os ciclos)	5,8%	4,7%	3,4%

Referência:

Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones, Shogan J, M Savin, Glaspy J, Liang BC. (2002). Blinded, randomized, multicentre study to evaluate single administration once per cycle pegfilgrastim, filgrastim the daily versus an adjunct to chemotherapy in patient with high-risk stage II or stage III / IV breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 20, 727-731.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Dados farmacológicos comparativos entre Pelgraz e o produto biológico comparador: Foi conduzido um estudo comparativo, randomizado, avaliador cego, cruzado de duas vias, para avaliar comparativamente do perfil de Farmacocinética e Farmacodinâmica de Pelgraz com o produto biológico comparador, utilizando a administração subcutânea única de dois níveis de doses, 3 mg e 6 mg. Foram avaliados 199 adultos saudáveis. Os resultados mostraram que o perfil farmacocinético e farmacodinâmico de Pelgraz foi comparável com o produto comparador.

Propriedades farmacodinâmicas

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

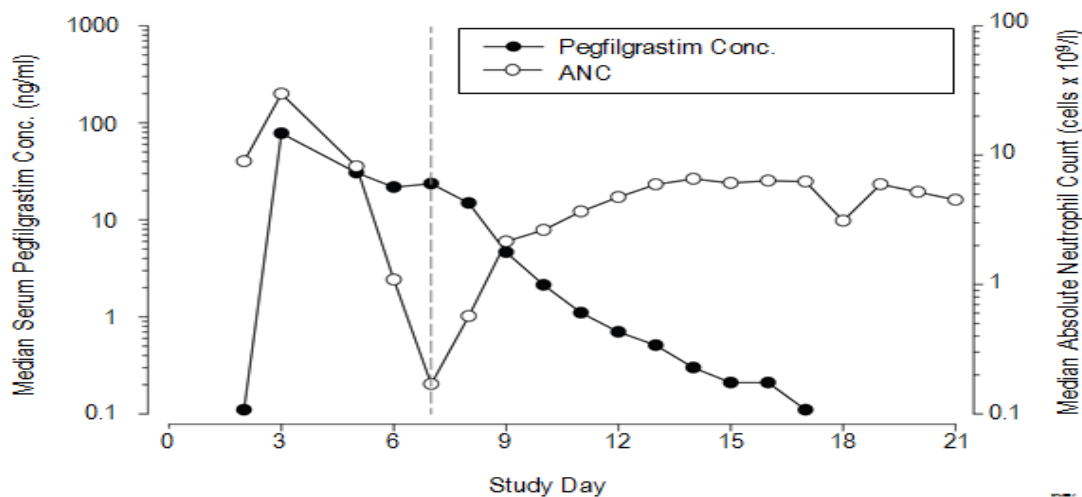
O fator estimulador de colônias de granulócitos humano (G-CSF) é uma glicoproteína que regula a produção e liberação de neutrófilos da medula óssea. O pegfilgrastim é um conjugado covalente do G-CSF humano recombinante (*r-metHuG-CSF*) com uma molécula única de polietilenoglicol (PEG) de 20 kd. Pegfilgrastim é uma forma de filgrastim de longa duração devido à diminuição da depuração renal. Pegfilgrastim e filgrastim demonstraram ter mecanismos de ação idênticos, causando um 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 ao pegfilgrastim apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocitária e quimiotática. Assim como outros fatores de crescimento hematopoéticos, o G-CSF demonstrou *in vitro* possuir propriedades estimulantes das células endoteliais humanas. O G-CSF pode promover o crescimento de células mieloides, incluindo células malignas, *in vitro* e podem observar-se efeitos similares em algumas células não mieloides *in vitro*.

Propriedades farmacocinéticas

Após uma administração subcutânea única de pegfilgrastim, a concentração sérica máxima de pegfilgrastim ocorre entre 16 e 120 horas após a administração e as concentrações séricas de pegfilgrastim mantêm-se durante o período de neutropenia após a quimioterapia mielossupressora. A eliminação de pegfilgrastim tem uma relação não linear com a dose; a depuração sérica do pegfilgrastim diminui com o aumento da dose. A eliminação de pegfilgrastim é atribuída a uma depuração mediada pelos precursores dos neutrófilos, que fica saturada com doses mais elevadas. Consistente com um mecanismo de depuração autorregulador, a concentração sérica de pegfilgrastim diminui rapidamente após o início da recuperação dos neutrófilos (ver

Figura 1).

Figura 1. Perfil da concentração sérica mediana de pegfilgrastim e contagem absoluta de neutrófilos (CAN) em pacientes tratados com quimioterapia após a administração de dose única de 6 mg



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Devido ao mecanismo de depuração mediado por neutrófilos, não se espera que a farmacocinética do pegfilgrastim seja afetada por insuficiência renal ou hepática. Em um estudo aberto de dose única (n = 31), vários estágios da insuficiência renal, incluindo doença renal em estágio terminal, não tiveram impacto na farmacocinética do pegfilgrastim.

Idosos

Dados limitados indicam que a farmacocinética do pegfilgrastim em indivíduos idosos (> 65 anos) é semelhante à dos adultos.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Dados clínicos limitados sugerem um efeito comparável no tempo de recuperação de neutropenia grave de pegfilgrastim e de filgrastim em pacientes com leucemia mieloide aguda *de novo*, (vide **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). No entanto, os efeitos de Pelgraz 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 Pelgraz 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.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

A segurança e a eficácia da administração de Pelgraz 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 Pelgraz 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 dispneia, 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 Pelgraz 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 Pelgraz 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.

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

desenvolvimento de síndrome mielodisplásica (SMD) e de leucemia mieloide aguda (LMA) em pacientes com câncer de mama e de pulmão (vide “REAÇÕES ADVERSAS”). Pacientes com câncer de mama e de pulmão devem ser monitorados para verificação do aparecimento de sinais e sintomas de SMD/LMA.

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 Pelgraz 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 Pelgraz. 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 Pelgraz. Descontinuar permanentemente Pelgraz em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar Pelgraz 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”).

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

A proteção da agulha da seringa preenchida contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas.

O aumento da atividade hematopoiética 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.

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

Pelgraz 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**”). Pelgraz 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 Pelgraz/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 Pelgraz 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 Pelgraz sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas é nula ou insignificante.

População pediátrica – A segurança e a eficácia de Pelgraz 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 de rápida divisão à quimioterapia citotóxica, Pelgraz deve ser administrado pelo menos 24 horas após a administração da quimioterapia citotóxica. Em estudos clínicos, Pelgraz foi administrado com segurança 14 dias antes da quimioterapia. O uso concomitante de Pelgraz com qualquer agente quimioterápico não foi avaliado em pacientes. Em modelos animais, a administração concomitante de Pelgraz 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 Pelgraz 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 Pelgraz e quaisquer outros produtos medicinais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Pelgraz pode ser exposto à temperatura ambiente (não acima de 30 °C) durante um único período de até 72 horas.

Pelgraz deve ser descartado se mantido em temperatura ambiente por mais de 72 horas.

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

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

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

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

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

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

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Pelgraz deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência em oncologia e/ou hematologia.

Posologia

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

Método de Administração

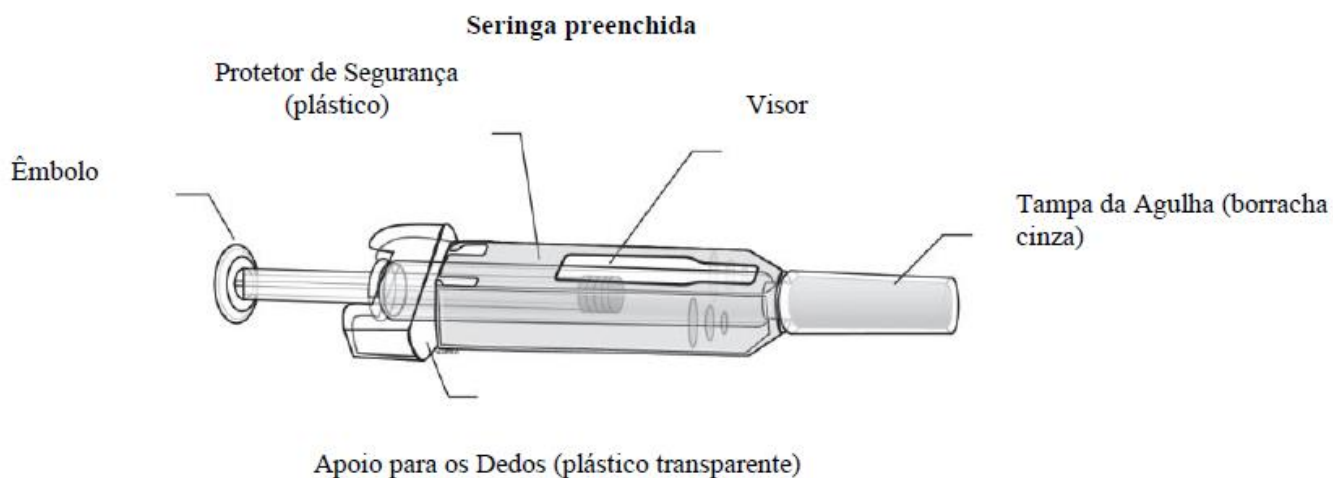
Populações Especiais

Pacientes com Insuficiência 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 Pelgraz com protetor de agulha

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

Seringa preenchida com protetor de agulhas manual



Antes de iniciar

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Para reduzir o risco de acidentes envolvendo a 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 Pelgraz

Pelgraz deve ser administrado como injeção subcutânea.

Equipamentos

Para aplicação de uma injeção subcutânea será necessário:

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

Como proceder antes de aplicar a injeção subcutânea de Pelgraz

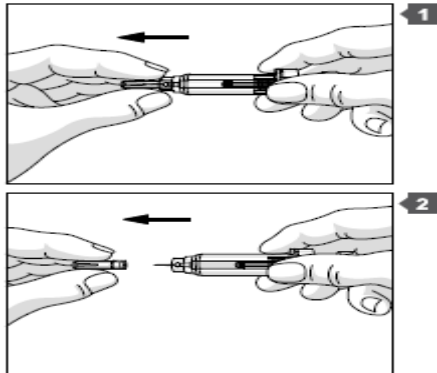
1. Remover, do refrigerador, a seringa preenchida. Deixar a seringa preenchida em temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Isto fará com que a injeção seja mais confortável. Não aquecer Pelgraz de outra forma (por exemplo, não aqueça no micro-ondas ou em água quente). Além disto, não deixar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

Como preparar a injeção de Pelgraz

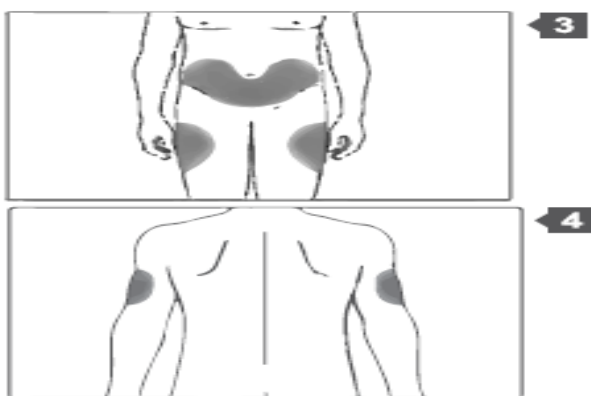
Antes de injetar Pelgraz deve-se realizar o seguinte:

- 1-Segure a seringa e retire suavemente a proteção da agulha sem torcer. Puxe-a direto conforme mostrado nas figuras 1 e 2. Não toque na agulha nem empurre o êmbolo.
 - 2-Você pode notar uma pequena bolha de ar na seringa preenchida. Não é necessário remover a bolha de ar antes de injetar. Injetar a solução com a bolha de ar é inofensivo.
- Agora você pode usar a seringa preenchida.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009



Locais para aplicação da injeção



Os locais mais adequados para se injetar são: a parte superior de suas coxas; e abdômen, exceto a área ao redor do umbigo (ver figura 3).

Se outra pessoa está injetando em você, ela também pode usar a parte de trás de seus braços (ver figura 4). É melhor mudar o local da injeção todas as vezes para evitar o risco de dor em qualquer um dos locais.

Como aplicar a injeção

Desinfete o local da injeção usando um algodão embebido em álcool e prenda a pele entre o polegar e o indicador, sem apertar (ver figura 5).

Seringa preenchida com proteção de segurança da agulha.

1. Insira a agulha totalmente na pele (ver figura 6).
2. Puxe ligeiramente o êmbolo para verificar se um vaso sanguíneo não foi perfurado. Se você vir sangue na seringa, remova a agulha e insira-a novamente em outro lugar.

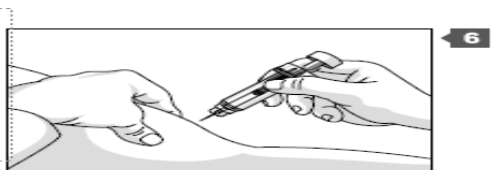
BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

3. Sempre mantendo a pele presa, pressione o êmbolo lenta e uniformemente enquanto segura o apoio para os dedos (plástico transparente) da seringa até que toda a dose tenha sido administrada e o êmbolo não possa ser pressionado mais. Não libere a pressão no êmbolo!

4. Após injetar o líquido, mantendo a seringa no mesmo ângulo e mantendo a pressão no êmbolo, remova a agulha e solte a pele.

A capa protetora cobrirá automaticamente a agulha e um “clique” audível será ouvido para confirmar a ativação da proteção (veja a figura 7).

A proteção da agulha não será ativada a menos que toda a dose tenha sido administrada.



Descarte de seringas usadas

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram dor óssea (muito comum $\geq 1/10$) e dor musculoesquelética (comum $\geq 1/100$ a $,1/10$). A dor óssea geralmente foi de intensidade leve a moderada, temporária e pôde ser controlada na maioria dos pacientes com analgésicos padrão.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

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

Esplenomegalia, geralmente assintomática, é incomum.

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

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

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

Resumo Tabulado de Reações Adversas

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

Classe de sistema e órgãos do MedDRA	Reações adversas				
	Muito comum ($\geq 1/10$)	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 (incl cistos e pólipos)			Síndrome mielodisplásica ¹ Leucemia mielóide aguda ¹		
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;		

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Classe de sistema e órgãos do MedDRA	Reações adversas				
	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muito raro (< 1/10.000)
			Anafilaxia		
Distúrbios metabólicos e nutricionais			Aumento 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		Dermatite de contato ¹	Síndrome de Sweet (dermatose febril aguda) ^{1,2} ; Vasculite cutânea ^{1,2}	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 ²		
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		

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Classe de sistema e órgãos do MedDRA	Reações adversas				
	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muito raro (< 1/10.000)
			lactato desidrogenase e fosfatase alcalina ¹ ; Elevações temporárias de <i>LFT</i> 's para ALT ou AST1		

¹ Vide “**Descrição de Reações Adversas Seleccionadas**” abaixo.

² Essa reação adversa foi identificada na vigilância pós-comercialização, mas não foi observada em estudos clínicos randomizados controlados em adultos. A categoria de frequência foi estimada a partir de um cálculo estatístico com base em 1.576 pacientes tratados com Pelgraz 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 Pelgraz. O mecanismo da vasculite em pacientes tratados com Pelgraz 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 Pelgraz.

Casos comuns de leucocitose (Contagem de Leucócitos [*WBC*] > 100 x 10⁹/L) foram relatados (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Aumentos 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 Pelgraz após quimioterapia citotóxica.

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

Aumentos incomuns dos testes de função hepática (*LFT*'s) 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.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Risco aumentado de desenvolver SMD/LMA depois do tratamento com pegfilgrastim 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 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”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

III. DIZERES LEGAIS

MS - 1.5537.0090

Farm. Resp.: Dra. Jarsonita Alves Serafim – CRF/SP 51.512

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot No. 423/ P/A - Moraiya 382 213 Dist. Ahmedabad – Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO À HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/02/2022.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/02/2021	0741097212	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGIC O - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	Todos os Itens	VP/VPS	Solução injetável 6 mg/ 0,6 ml
07/04/2022	1593098227	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-Alteração conforme bula padrão	VP/VPS	Solução injetável 6 mg/ 0,6 ml
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-Correção de erros tipográficos	VPS	Solução injetável 6 mg/ 0,6 ml