

98 mm

5 mm

Pegneucyte™

pegfilgrastim



APRESENTAÇÃO

Solução injetável 6 mg/10 mL.
Embalagem contendo 1 seringa preenchida com 0,6 mL de solução injetável contendo 6 mg de pegfilgrastim com sistema de segurança.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada seringa preenchida com 0,6 mL contém:
pegfilgrastim (n=25) 6 mg (10 mg/mL) 6 mg (10 mg/mL)
Excipientes: D-sorbitol, polissorbitol 20, ácido acético glacial*, hidróxido de sódio* e água para injetáveis 4,3
*acetato de sódio é formado através da titulação de ácido acético glacial com hidróxido de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS FARMACÊUTICOS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Pegneucyte™ 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
Pegneucyte™ é um medicamento biológico desenvolvido pela via de engenharia (biossímilares). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre Pegneucyte™ e Neulastim™.

Dados de Neulastim™
Em dois estudos clínicos pivôtes, randomizados, duplo-cego em pacientes de alto risco com câncer de mama estágio II-IV submetidos a quimioterapia citotóxica para malignidade 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 1 administração diária de suporte com fator de crescimento, esse esquema quimioterápico resultou em neutropenia de grau 4, com duração média de 5,9 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 -1,9%; 9%). 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% (docecaxina 100 mg/m², a cada 3 semanas, durante 4 ciclos). Novocinicos e vites e cito fatores 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 antibióticos IV associados ao diagnóstico clínico de neutropenia febril foi menor no grupo que usou pegfilgrastim comparado ao placebo (15% versus 14%, p < 0,001; e 2% versus 10%, p < 0,001).

Um estudo clínico pequeno (n = 83), Fase II, randomizado, duplo-cego realizado 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 da 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 Pegneucyte™ e Neulastim™
Em um estudo randomizado (n=194), duplo-cego em pacientes com câncer de mama estágio de risco II ou III submetidos a quimioterapia utilizando docetaxel, ciclofosfamida e decetaxel, o uso de Pegneucyte™ administrado uma única vez por ciclo reduziu a duração da neutropenia e a incidência de neutropenia febril de forma semelhante aquela observada na administração de Neulastim™. Os pacientes foram randomizados de modo a receber Pegneucyte™ 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 dos 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 Pegneucyte™ ou Neulastim™. Adicionalmente, os pacientes foram avaliados de acompanhamento até 168 dias (± 14 dias) da primeira dose de Pegneucyte™ ou Neulastim™. No caso de dosagem atrasada, resultando em avaliações finais do estudo sendo realizadas além de 168 dias da primeira dose de Pegneucyte™ ou Neulastim™, as análises 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 estado 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. Deusa, 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, ou que ocorreu primeiro. O endpoint primário de eficácia foi a duração da neutropenia grave (DSN) no ciclo 1, definido como dias com ANC < 0,5 x 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 estiver completamente dentro do intervalo de ± 1 dia. Análise (t DP) de DSN no grupo Pegneucyte™ 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 de 1 dia para 51 (40,5%) pacientes no grupo Pegneucyte™ e 17 (25,4%) pacientes no grupo Neulastim™. O DSN foi de 0 dias para 32 (25,4%) pacientes no grupo Pegneucyte™ e para 24 (35,8%) pacientes no grupo Neulastim™. O DSN foi de 2 dias para 25 (27,8%) pacientes no grupo Pegneucyte™ e para 17 (25,4%) pacientes no grupo Neulastim™.

Parâmetro	Pegneucyte™ (n=126)	Neulastim™ (N=47)
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% IC		(-0,235, 0,238)
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%)	11 (17,9%)
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;
O IC 95% para a diferença na média dos mínimos quadrados é baseado no resultado de um modelo ANOVA com grupo de tratamento, pois a falta de dados em alguns pacientes não afetou a análise estatística. A eficácia comparável foi declarada se o IC estiver completamente dentro desta faixa de (-1 dia, +1 dia).

O IC 95% (-0,235, 0,238) para a diferença em LS Média DSN de Pegneucyte™ e Neulastim™ foi contornado dentro da faixa de equivalência pré-especificada de [-1 dia, +1 dia] com base no modelo ANOVA com grupo de tratamento, pois a falta de dados em alguns pacientes não afetou a análise estatística. A eficácia comparável de Pegneucyte™ e Neulastim™ pode ser declarada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

5 mm

FRONT

Farmacodinâmica
Grupo farmacológico: imunoestimulantes, fator estimulador de colônia, Código ATC: L03AA13.
O fator estimulador de colônias de granulócitos humanos (G-CSF) é um 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 (fonte: CSF) com uma única molécula de polietilenglicol (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 aumento no número de neutrófilos no sangue periférico dentro de 24 horas, com aumentos mínimos dos monócitos e eosinófilos. 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 demonstra possuir propriedades estimuladoras in vitro sobre as células endógenas humanas. O G-CSF pode promover o crescimento de células mieloideas in vitro, incluindo células malignas, e efeitos similares podem ser observados em algumas células não mieloideas in vitro.

Dados de Pegneucyte™ e Neulastim™
Foi realizado um estudo randomizado (n=50), aberto, com voluntários saudáveis (homens e mulheres entre 18 e 65 anos, inclusive) entre Pegneucyte™ (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 Pegneucyte™ e Neulastim™. Após randomização, foi administrada uma injeção subcutânea de 6 mg de Pegneucyte™ 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 Pegneucyte™ (n=23) e Neulastim™ (n=21), seguida por 4 semanas adicionais de observação e amostragem. Conforme se verificou na Figura 1, a média da contagem absoluta de neutrófilos (ANC) foi similar em ambos os medicamentos.

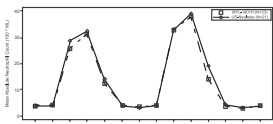


Figura 1

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 Pegneucyte™ 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; respectivamente, 7,3 vezes ou 8,0 vezes em comparação com os valores basais após administração de Pegneucyte™ e Neulastim™, respectivamente. Dois 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 Pegneucyte™ 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 de Neulastim™
Absorção - Após administração subcutânea de dose única de pegfilgrastim, o pico de concentração plasmática de pegfilgrastim ocorre dentro de 16 a 20 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 altas. Consistente com um mecanismo de depuração saturável, a concentração sérica de pegfilgrastim diminuiu rapidamente após o início da recuperação dos neutrófilos (vide Figura 2).

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

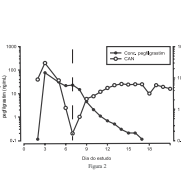


Figura 2

Dados obtidos nos estudos clínicos de Pegneucyte™ e Neulastim™
Foi realizado um estudo randomizado (n=210), duplo-cego, com 3 períodos e 3 tratamentos para avaliação farmacocinética comparativa entre Pegneucyte™ e Neulastim™ (EUA e Europa) após injeção subcutânea única de 2 mg em voluntários saudáveis. Após administração subcutânea de dose única de Pegneucyte™ 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 Pegneucyte™ e Neulastim™ em Pacientes Submetidos à Quimioterapia após Injeção Única de 2 mg de Pegneucyte™ e Neulastim™ (EUA e Europa).

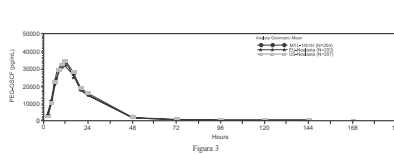


Figura 3

Farmacocinética em populações especiais (Dados de Neulastim™)
Alterações da Função Renal e Hepática - Devido ao mecanismo de depuração mediado 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 níveis de comprometimento renal, incluindo insuficiência renal em estágio final, não tiveram impacto sobre a farmacocinética de pegfilgrastim. **População Geriátrica** - Dados clínicos indicam que a farmacocinética de pegfilgrastim em pacientes idosos (> 65 anos) é semelhante à de indivíduos mais jovens.

Segurança Pré-clínica (Dados de Neulastim™)
Alterações da Função Renal e Hepática - Devido ao mecanismo de depuração mediado 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 níveis de comprometimento renal, incluindo insuficiência renal em estágio final, não tiveram impacto sobre a farmacocinética de pegfilgrastim. **População Geriátrica** - Dados clínicos indicam que a farmacocinética de pegfilgrastim em pacientes idosos (> 65 anos) é semelhante à de indivíduos mais jovens.

Segurança Pré-clínica (Dados de Neulastim™)
Alterações da Função Renal e Hepática - Devido ao mecanismo de depuração mediado 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 níveis de comprometimento renal, incluindo insuficiência renal em estágio final, não tiveram impacto sobre a farmacocinética de pegfilgrastim. **População Geriátrica** - Dados clínicos indicam que a farmacocinética de pegfilgrastim em pacientes idosos (> 65 anos) é semelhante à de indivíduos mais jovens.

Teratogenicidade - Não foram observados efeitos adversos nas ninhadas de ratos grávidas que receberam pegfilgrastim por via subcutânea, mas em coelhos, pegfilgrastim causou toxicidade embriofetal (grau fetal) em doses cumulativas de aproximadamente 4 vezes a dose humana recomendada, o que não ocorreu quando coelhos prenhas foram expostos a dose humana recomendada por via subcutânea. **Estudos em Animais** - Estudos em 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) não afetaram a fertilidade ou o desempenho reprodutivo em 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").

Outros - Os dados de estudos pré-clínicos convencionais de toxicidade de dose repetida revelaram os efeitos farmacológicos esperados incluindo o aumento da contagem leucocitária, leucemia mieloide na medula óssea, hemopoiese extramedular e esplenomegalia.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados em Compostição.
Este medicamento é contra-indicado 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 pegfilgrastim a longo prazo não foram ainda estabelecidos em leucemia mieloide aguda (LMA), portanto, deve ser utilizado com cautela nesta população de pacientes.

O G-CSF pode promover o crescimento de células mieloideas in vitro e efeitos semelhantes também podem ser observados em algumas células não mieloideas 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 especial na distinção de um diagnóstico de transformação blastótica da leucemia mieloide aguda em leucemia mieloide crônica.

A segurança e a eficácia da administração de pegfilgrastim em pacientes portadores de LMA de novo com < 55 anos de idade com citogenética (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 de quimioterapia citotóxica além dos regimes psicológicos estabelecidos.

Eventos Adversos Pulmonares - Reações adversas pulmonares incomuns, em particular pneumonia intersticial, foram relatadas nos estudos de segurança de G-CSF com um histórico recente de infiltrações pulmonares ou pneumonia, podendo ter um risco maior (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 concomitante com o aumento do número de neutrófilos, podem corresponder a sinais de síndrome de desconforto do pulmão da Angina Respiratória Aguda (SARA). Em tais circunstâncias, o uso de pegfilgrastim deve ser descontinuado à 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 urinalise é recomendado.

Síndrome de Extravasamento Capilar - Síndrome de extravasamento capilar foi relatada após a administração do G-CSF e é caracterizada por injeções hiperluminiscentes, edema e hemorragia/contusão. Os pacientes que desenvolvem sintomas de extravasamento capilar sintomático devem ser monitorados rigorosamente, e devem receber tratamento sintomático adequado, o que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (vide "Reações Adversas").

Esplenomegalia e Ruptura Esplênica - Casos graves assintomáticos, de esplenomegalia e casos de ruptura esplênica, incluindo alguns casos fatais, foram relatados após a administração de pegfilgrastim (vide "Reações Adversas"). Portanto, ao direcionar o braço deve-se ter cuidado especial em monitorar os sinais de ruptura esplênica. Um diagnóstico de ruptura esplênica deve ser considerado em pacientes relatando dor abdominal alta à esquerda ou dor na extremidade do ombro esquerdo.

Thrombocitopenia e Anemia - O tratamento isolado com pegfilgrastim não exclui a possibilidade de trombocitopenia e de anemia, pois a dose completa de quimioterapia mielossupressiva é mantida conforme o regime prescrito. Monitoramento com contagem de hemácias e hematócrito é recomendado. Deve-se ter cuidado especial ao administrar este medicamento isoladamente ou em combinação que sejam conhecidos por causar trombocitopenia grave.

Síndromes mielodisplásicas 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 aumento da incidência 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 falcêmico ou doença falcêmica (vide "Reações Adversas"). Portanto, os médicos devem ser cautelosos ao prescrever pegfilgrastim a pacientes com traço falcêmico ou anemia falciforme, deve-se monitorar especialmente os parâmetros clínicos e laboratoriais, e devem estar alertas à possível associação deste medicamento com esplenomegalia e com uma crise vaso-oclusiva.

Leucocitose - Contagem de leucócitos (WBC) de 100 x 10⁹/L ou superiores foram observadas em menos de 1% dos pacientes tratados com pegfilgrastim. Não foi relatado nenhum evento adverso atribuído 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 as contagens de leucócitos excederem 50 x 10⁹/L após 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 com o tratamento com pegfilgrastim. Se houver o desenvolvimento da SSJ com o uso de pegfilgrastim, interromper o tratamento com pegfilgrastim não deve ser recomendado para este paciente.

Imunogenicidade - Assim como todos as proteínas terapêuticas, existe a possibilidade de imunogenicidade. As taxas de geração de anticorpos contra pegfilgrastim geralmente são baixas. Anticorpos de ligação ocorrem conforme administrado 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 incluíam febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento de marcadores inflamatórios (exemplo proteína C reativa e sedimentação de globulina E) e muitas das aortites foram diagnosticadas por tomografia computadorizada e geralmente resolvida após suspensão do G-CSF (vide "REAÇÕES ADVERSAS"). Interacção do uso de Pegneucyte™ 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.

O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta ao tratamento com fator de crescimento foi associado com achados positivos semelhantes nos exames de citologia óssea. Esse fato deve ser considerado ao interpretar os resultados de exames de citologia óssea.

Pegneucyte™ contém sorbitol. Pacientes com problemas hereditários ramos de intolerância à frutose não devem ser tratados com este medicamento. O efeito aditivo de produtos que contém sorbitol (ou frutose) administrados concomitantemente a ingestão alimentar de sorbitol (ou frutose) deve ser levado em consideração.

Pegneucyte™ contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 6 mg, isto é, essencialmente "semio 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 quadro do paciente.

Gravidez - Há quantidades limitadas ou inexistentes 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 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 pegfilgrastim/metabólitos no leite materno humano, e não se

deve descartar um risco para os recém-nascidos. Deve-se tomar a decisão de descontinuar a amamentação ou descontinuar/interromper 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 não foi avaliada.

População pediátrica - A segurança e a eficácia de pegfilgrastim 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.

Atenção: Contém D-sorbitol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Devido a potencial associação com a exatidão metabólica do divórcio rápido à quimioterapia citotóxica, Pegneucyte™ 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 administração. 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.

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

Líto - 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 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 medicamentosos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
ARMAZENAR EM GELADO (2°C a 8°C). NÃO CONGELAR.
Não abrir. Manter o produto na embalagem externa para proteção à luz.

Pegneucyte™ pode ser exposto a temperatura ambiente (não superior a 30°C) por um único período máximo de até 72 horas. Se Pegneucyte™ for deixado em temperatura ambiente por mais de 72 horas, deve ser descartado.

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

Aplicação excessiva pode causar agranulocitose de pegfilgrastim, o que é uma toxicidade inatua.

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

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Características do medicamento: 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 resultado com Pegneucyte™ deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência em oncologia e/ou hematologia.

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

Método de Administração
Pegneucyte™ é injetado subcutaneamente. As injeções subcutâneas devem ser aplicadas no abdômen, no braço ou na coxa. Para injeções sobre o manuseio do produto medicinal antes da administração (vide "Cuidados de Armazenamento e Medicamento").

Populações Especiais
Pacientes com Insuficiência Renal - Nenhuma alteração de dose é recomendada para pacientes com comprometimento renal, inclusive aqueles com doença renal em estágio final.

INSTRUÇÕES PARA APLICAÇÃO DA SERINGA PREENCHIDA DE PEGNEUCYTE™ COM DISPOSITIVO DE SEGURANÇA

Esta seção contém informações sobre como aplicar uma injeção de Pegneucyte™ seringa preenchida com dispositivo de segurança.

Ler todas as instruções atentamente antes de usar a seringa preenchida.
Para injeções sobre o manuseio do produto medicinal antes da administração (vide "Cuidados de Armazenamento e Medicamento"). É necessário atuar manualmente o protetor de segurança (deslizar sobre a agulha depois da aplicação).

NÃO deslizar o

