

BIOCE

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Solução Injetável
10 mg/ml

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BIOCE

pegfilgrastim

Fator de Crescimento Hematopoiético

Bioce é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Neulastim®. O desenvolvimento do Bioce demonstrou que ele é comparável ao Neulastim® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 6 mg/0,6 ml: embalagem contendo 1 seringa preenchida com 0,6 ml + 1 protetor de seringa manual.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de Bioce (0,6 ml) contém:

pegfilgrastim.....6 mg

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

*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

Bioce está 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

Bioce é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre Bioce e o medicamento comparador Neulasta® (marca aprovada na União Europeia), que corresponde ao medicamento comparador Neulastim® no Brasil (marca nacional).

Resultados produto biológico comparador

Em dois estudos clínicos pivotais, randomizados, duplos-cegos em pacientes de alto risco com câncer de mama em estágio II-IV, submetidos à quimioterapia mielossupressora composta por doxorrubicina e docetaxel, o uso de Bioce administrado uma única vez por ciclo reduziu a duração da neutropenia e a incidência de neutropenia febril de forma semelhante ao observado com as administrações diárias de filgrastim (mediana de 11 administrações diárias). Na ausência de terapia de suporte com fator de crescimento, esse esquema quimioterápico resultou em neutropenia de grau 4 com duração média de 5 a 7 dias, e em uma incidência de neutropenia febril de 30 a 40% I. Em um destes estudos (n = 157), em que se empregou uma dose fixa de pegfilgrastim de 6 mg, a duração média de neutropenia de grau 4 foi de 1,8 dias para o grupo de pegfilgrastim e de 1,6 dias no grupo do filgrastim (diferença de 0,23 dias, 95% IC de -0,15; 0,63). Durante todo o estudo, a taxa de neutropenia febril foi de 13% nos pacientes tratados com pegfilgrastim e de 20% nos pacientes tratados com filgrastim (diferença 7%, 95% IC de -19%; 5%). Em um segundo estudo (n = 310), em que se empregou uma dose ajustada ao peso (100 µg/kg), a duração média da neutropenia de grau 4 no grupo tratado com Bioce foi de 1,7 dias e de 1,8 dias no grupo tratado com filgrastim (diferença 0,03 dias, 95% IC de -0,36; 0,30). A taxa global de neutropenia febril foi de 9% nos pacientes tratados com pegfilgrastim e de 18% nos pacientes tratados com filgrastim (diferença de 9%, 95% IC de -16,8%; - 1,1%).

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

Um estudo clínico pequeno (n = 83), de Fase II, randomizado, duplo-cego realizado com pacientes recebendo quimioterapia para leucemia mieloide aguda *de novo*, comparou pegfilgrastim (dose única de 6 mg) com filgrastim administrado durante a quimioterapia de indução. O tempo mediano para a recuperação de neutropenia grave foi estimado em 22 dias, nos dois grupos de tratamento. O resultado a longo prazo não foi estudado (vide “5. Advertências e precauções”).

Resultados obtidos no estudo comparativo entre o biossimilar Bioce e o produto biológico comparador

Um estudo randomizado, multicêntrico, cego para avaliadores, ativo controlado, grupo paralelo, de equivalência de fase III, que comparou a segurança e a eficácia de Bioce e Neulastim® em pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia mielossupressora, foi conduzido em 254 mulheres de 18 anos ou mais com câncer de mama documentado e elegível para 6 ciclos de quimioterapia com docetaxel em combinação com doxorrubicina e ciclofosfamida (regime TAC). As pacientes foram randomizadas em 2 grupos de tratamento: Bioce 6 mg por injeção subcutânea (SC) (grupo tratamento teste) (n=172) ou Neulastim® 6 mg por injeção SC (grupo controle, tratamento ativo) (n= 82). O objetivo primário foi a avaliação da eficácia de Bioce em comparação com Neulastim® em relação a duração de neutropenia severa (DSN) média, definida como o número médio de dias com neutropenia de

grau 4 (contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a $0,5 \times 10^9/L$), durante o ciclo 1 do tratamento quimioterápico. Todas as análises realizadas nos dados de DSN no Ciclo 1 indicam que a distribuição geral de DSNs em dois braços de tratamento foi semelhante nos conjuntos de análise completo (FAS) e por protocolo (PP).

Considerando o conjunto de análise FAS e PP, o DSN médio de *Least Square* (LS) foi de 1,58 e 1,54 no braço de tratamento Bioce e 1,65 e 1,65 no braço de tratamento Neulastim®, respectivamente. Esses resultados são benéficos a favor do Bioce, mas estão de acordo com os relatos da literatura para Neulastim®. A proporção média LS dos braços de tratamento Bioce e Neulastim® foi de 0,96 (95% IC 0,78 a 1,18) e 0,93 (95% IC 0,76 a 1,16) para conjuntos de análise FAS e PP, respectivamente. O IC de 95% para ambos os conjuntos de análise estava totalmente contido no intervalo de equivalência [0,65, 1,55]. Portanto, a equivalência do tratamento com Bioce e Neulastim®, foi demonstrada. Os desfechos secundários incluíram: neutropenia febril, infecções clinicamente documentadas, uso de antibióticos intravenosos e hospitalização devido a complicações de neutropenia. A proporção geral de indivíduos com neutropenia febril nos ciclos 1-6 foi de 5,4% no Bioce e de 2,4% no braço de tratamento com Neulastim®. Observou-se uma ligeira diferença entre os dois braços de tratamento, embora a incidência de neutropenia febril observada esteja abaixo de dados de literatura. A ocorrência de complicações clínicas de neutropenia abrangendo hospitalização devido a complicações de neutropenia, internação em unidade de terapia intensiva, infecções clinicamente documentadas e tratamentos com antibióticos intravenosos per se foi pequena (na faixa de 0,0-6%) e as proporções em ambos os braços de tratamento foram semelhantes. No geral, os resultados demonstraram que uma injeção de dose fixa de 6 mg de Bioce é tão segura e eficaz quanto Neulastim® para a prevenção de neutropenia grave tipicamente desenvolvida após a administração de regime TAC mielossupressor em contexto adjuvante para o tratamento de câncer de mama. Em conclusão, a totalidade das evidências baseadas nos *endpoints* primário e secundários de eficácia demonstram a equivalência de eficácia entre Bioce e Neulastim® em um ambiente clínico.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Dados farmacológicos comparativos entre Bioce e o produto biológico comparador

Um estudo cruzado randomizado, duplo-cego, de dois tratamentos, dois períodos, duas sequências foi conduzido para comparar a farmacodinâmica e a farmacocinética de uma única injeção subcutânea de 6 mg de Bioce (tratamento A) e 6 mg de Neulastim® (tratamento B) em indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino (n=156). Após a administração não houve diferença observada entre os tratamentos no tempo necessário para atingir a concentração máxima em voluntários individuais (T_{max} mediano de 16 h pós-dose para cada produto). As estimativas médias geométricas para C_{max} , área sob a curva (ASC) e meia-vida também foram semelhantes para ambos os tratamentos. A análise estatística demonstrou que ambos os tratamentos eram comparáveis com base no *endpoint* farmacocinético primário (ASC [último]; 90% CI [92,86, 111,38], limite aceitável de 80,00% a 125,00%). A ANC e as contagens de CD34+ aumentaram após a administração de Bioce e Neulastim®, como esperado. Também não foi observada diferença entre os tratamentos no tempo para atingir o efeito máximo observado. A estimativa da média geométrica ajustada para a área sob a curva de efeito da resposta de ANC e CD34+ (AUEC) após a administração de cada tratamento foi semelhante. A análise estatística demonstrou que ambos os tratamentos foram comparáveis para a resposta ANC com base no *endpoint* primário de farmacodinâmica, AUEC.

Um outro estudo randomizado, duplo-cego, dois tratamentos, dois períodos, duas sequências, *crossover* foi conduzido para comparar a farmacodinâmica e a farmacocinética de uma injeção subcutânea única de 2 mg de Bioce e 2 mg de Neulastim® em voluntários saudáveis do sexo masculino (n=64). Após a administração, os perfis de ANC versus tempo no sangue total foram comparáveis durante todo o período de amostragem (312 h após a dose). Os valores de ANC aumentaram constantemente após a dosagem e atingiram um T_{max} mediano 36 h após a dosagem para ambos os tratamentos. A análise estatística formal demonstrou que os 2 tratamentos foram bioequivalentes para ambos os *endpoints* primários de farmacodinâmica (efeito máximo observado da ANC e AUEC), ou seja, cada um dos 95% IC estava contido dentro dos limites de aceitação de 80,00% a 125,00%. As contagens de células CD34+ também foram comparáveis durante todo o período de amostragem. Os valores de CD34+ aumentaram de forma constante após a dosagem e atingiram um T_{max} mediano de 96 horas para ambos os tratamentos e diminuíram lentamente para os valores basais no final do período de amostragem. Para ambos os tratamentos, a fase de absorção foi claramente definida sem diferença observada entre os tratamentos no tempo necessário para atingir a concentração máxima em indivíduos individuais (T_{max} mediano de 12 horas pós-dose para cada produto). As exposições médias geométricas de pegfilgrastim em termos de C_{max} e AUC(0-inf) foram semelhantes, dando origem a valores de biodisponibilidade relativa média geométrica para Bioce quando comparado com Neulastim® de 99,306% e 107,068%, respectivamente. Os valores médios geométricos da meia-vida foram considerados semelhantes em 43,021 h e 41,214 h para Bioce e Neulastim®, respectivamente.

Os resultados obtidos nos estudos farmacocinética e farmacodinâmica (fase I) concluídos do Bioce, demonstraram a equivalência de parâmetros de farmacocinética, farmacodinâmica e segurança comparável, incluindo imunogenicidade, como os do Neulastim®.

Farmacodinâmica

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

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

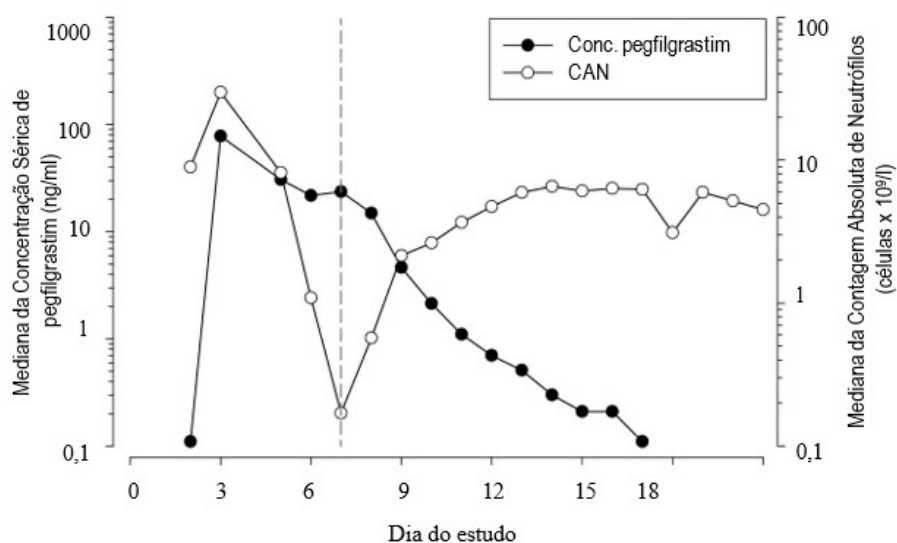
Farmacocinética

Absorção - Após uma administração subcutânea única de pegfilgrastim, o pico da concentração sérica de pegfilgrastim ocorre dentro de 16 a 120 horas.

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

Eliminação - A eliminação de pegfilgrastim não é linear com relação à dose, e a depuração sérica de pegfilgrastim diminui com o aumento da dose. O pegfilgrastim parece ser eliminado, principalmente, pela depuração mediada pelos neutrófilos que se tornam saturados com doses mais elevadas. Consistente com um mecanismo de depuração autorregulado, a concentração sérica de pegfilgrastim diminui rapidamente após o início da recuperação dos neutrófilos (vide Figura 1).

Figura 1. Perfil da Mediana da Concentração Plasmática de pegfilgrastim e Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) em Pacientes Submetidos à Quimioterapia após uma Injeção Única de 6 mg



Farmacocinética em populações especiais

Alterações da função renal e hepática - Devido ao mecanismo de depuração mediada por neutrófilos, não se espera que a farmacocinética do pegfilgrastim seja afetada por disfunção renal ou hepática. Em um estudo clínico aberto com dose única (n = 31), vários estágios de comprometimento renal, incluindo insuficiência renal em estágio final, não tiveram impacto na farmacocinética do pegfilgrastim.

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

Segurança pré-clínica

Teratogenicidade - Não foram observados efeitos adversos nas ninhadas de ratas prenhas que receberam pegfilgrastim por via subcutânea, mas em coelhos, pegfilgrastim causou toxicidade embriofetal (perda fetal) em doses cumulativas de aproximadamente 4 vezes a dose humana recomendada, o que não ocorreu quando coelhas prenhas foram expostas à dose humana recomendada. Em estudos conduzidos em ratos, observou-se que pegfilgrastim pode atravessar a placenta. Estudos em ratos indicaram que o desempenho reprodutivo, a fertilidade, o ciclo estral, o número de dias entre o acasalamento e a cópula e a sobrevivência intrauterina não foram afetados por pegfilgrastim administrado por via subcutânea. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida.

Outros - Os dados de estudos pré-clínicos convencionais de toxicidade de doses repetidas revelaram os efeitos farmacológicos esperados incluindo o aumento da contagem leucocitária, hiperplasia mieloide da medula óssea, hematopoiese extramedular e esplenomegalia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados em “Composição”.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Dados clínicos limitados sugerem um efeito comparável entre pegfilgrastim e filgrastim no tempo de recuperação da neutropenia grave em pacientes com leucemia mieloide aguda *de novo*, (vide “2. Resultados de eficácia”). No entanto, os efeitos de pegfilgrastim a longo prazo não foram ainda estabelecidos em leucemia mieloide aguda (LMA), portanto, pegfilgrastim deve ser utilizado com cautela nesta população de pacientes.

O *G-CSF* pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro* e efeitos semelhantes também podem ser observados em algumas células não mieloides *in vitro*.

A segurança e eficácia de pegfilgrastim não foram ainda investigadas em pacientes com síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide crônica e em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) secundária. Portanto, não deve ser usado em tais pacientes. Deve-se ter cuidado especial na distinção de um diagnóstico de transformação blástica de leucemia mieloide aguda em leucemia mieloide crônica.

A segurança e a eficácia da administração de 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, em particular pneumonia intersticial, foram relatadas após a administração do *G-CSF*. Pacientes com um histórico recente de infiltrados pulmonares ou pneumonia podem ter um risco maior (vide “9. Reações adversas”).

O início de sinais pulmonares, como tosse, febre e dispneia, em associação com sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e deterioração da função pulmonar concomitantemente com o aumento do número de neutrófilos, podem corresponder a sinais preliminares indicativos da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

Em tais circunstâncias, o uso de Bioce deve ser descontinuado a critério do médico, e o tratamento apropriado deve ser instituído (vide “9. Reações adversas”).

Glomerulonefrite - Glomerulonefrite tem sido relatada em pacientes tratados com filgrastim e pegfilgrastim. Geralmente, os eventos de glomerulonefrite são resolvidos após a redução da dose ou a descontinuação de filgrastim e pegfilgrastim. Monitoramento por urinálise é recomendado.

Síndrome do extravasamento capilar - Síndrome de extravasamento capilar foi relatada após a administração do *G-CSF* e é caracterizada por hipotensão, hipoalbuminemia, edema e hemoconcentração. Os pacientes que desenvolverem sintomas de síndrome de extravasamento capilar sistêmico devem ser monitorados rigorosamente, e devem receber tratamento sintomático padrão, o que pode incluir a necessidade de cuidados intensivos (vide “9. Reações adversas”).

Esplenomegalia e ruptura esplênica - Casos geralmente assintomáticos, de esplenomegalia e casos de ruptura esplênica, incluindo alguns casos fatais, foram relatados após a administração de pegfilgrastim (vide “9. Reações adversas”). Portanto, as dimensões do baço devem ser cuidadosamente monitoradas (exemplo: exame clínico, ultrassonografia). Um diagnóstico de ruptura esplênica deve ser considerado em pacientes relatando dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na extremidade do ombro esquerdo.

Trombocitopenia e anemia - O tratamento isolado com Bioce não exclui a possibilidade de trombocitopenia e de anemia, pois a dose completa da quimioterapia mielosupressiva é mantida conforme o regime prescrito. Monitoramento regular da contagem plaquetária e hematócrito é recomendado. Deve-se ter cuidado especial ao administrar agentes quimioterápicos isolados ou em combinação que sejam conhecidos por causar trombocitopenia grave.

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda em pacientes com câncer de mama e de pulmão - No cenário do estudo observacional pós-comercialização, pegfilgrastim em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia foi associado ao desenvolvimento de síndrome mielodisplásica (SMD) e de leucemia mieloide aguda (LMA) em pacientes com câncer de mama e de pulmão (vide “9. 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 “9. Reações adversas”). Portanto, os médicos devem ter cautela ao prescreverem Bioce a pacientes com traço falciforme ou anemia falciforme, devem monitorar apropriadamente os parâmetros clínicos e laboratoriais, e devem estar atentos à possível associação deste medicamento com esplenomegalia e com uma crise vaso-oclusiva.

Leucocitose - Contagens de leucócitos (*WBC*) de $100 \times 10^9/L$ ou superiores foram observadas em menos de 1% dos pacientes tratados com pegfilgrastim. Não foi relatado nenhum evento adverso atribuível a esse grau de leucocitose. Esse aumento de leucócitos é transitório, geralmente observado entre 24 e 48 horas após a administração, e é consistente com o efeito farmacodinâmico desse medicamento. Consistente com os efeitos clínicos e com a possível leucocitose, a contagem de *WBC* deve ser feita em intervalos regulares durante o tratamento. Se a contagem de leucócitos exceder $50 \times 10^9/L$ após o nadir esperado, esse medicamento deve ser descontinuado imediatamente.

Hipersensibilidade - Hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que ocorrem no tratamento inicial ou subsequente, foi relatada em pacientes tratados com pegfilgrastim. Descontinuar permanentemente Bioce em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa. Não administrar Bioce a pacientes com um histórico de hipersensibilidade a pegfilgrastim ou filgrastim. Se uma reação alérgica séria ocorrer, tratamento apropriado deve ser instituído, com acompanhamento rigoroso do paciente durante vários dias.

Síndrome de Stevens-Johnson - A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que pode ameaçar a vida ou ser fatal, foi relatada como rara em associação ao tratamento com pegfilgrastim. Se houver desenvolvimento da SSJ com o uso de pegfilgrastim, então o tratamento com pegfilgrastim não deve ser reiniciado para este paciente.

Imunogenicidade - Assim como todas as proteínas terapêuticas, existe a possibilidade de imunogenicidade. As taxas de geração de anticorpos contra pegfilgrastim geralmente são baixas. Anticorpos de ligação ocorrem conforme esperado com todos os produtos biológicos; todavia, não foram associados com atividade neutralizante até o momento.

Aortite - Aortite foi relatada após administração de *G-CSF* em pacientes saudáveis e com câncer. Os sintomas experimentados incluíram febre, dor abdominal, mal-estar, dor nas costas e aumento de marcadores inflamatórios (exemplo proteína C reativa e contagem de glóbulos brancos). A maioria dos casos de aortite foi diagnosticada por tomografia computadorizada e geralmente resolvida após suspensão do *G-CSF* (vide “9. Reações adversas”).

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

A proteção da agulha da seringa preenchida contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas. O aumento da atividade hematopoiética da medula óssea em resposta ao tratamento com fator de crescimento foi associada com achados positivos transitórios nos exames de cintilografia óssea. Este fato deve ser considerado ao interpretar os resultados de exames de cintilografia óssea.

Contém sorbitol (edulcorante).

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 “3. Características farmacológicas: Segurança pré-clínica”). Bioce 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 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 Bioce levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 “3. Características farmacológicas: Segurança pré-clínica”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas - A influência de Bioce sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas é nula ou insignificante.

População pediátrica – A segurança e a eficácia de pegfilgrastim em crianças não foram estabelecidas. Dados atualmente disponíveis são descritos no item “9. Reações adversas”, porém nenhuma recomendação de dose pode ser feita.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, particularmente com soluções de cloreto de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido a potencial sensibilidade das células mieloides em divisão rápida à quimioterapia citotóxica, Bioce 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-fluoruracila (5-FU) ou outros antimetabólicos demonstrou potencializar a mielossupressão.

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

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

A segurança e a eficácia pegfilgrastim 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 pegfilgrastim e quaisquer outros produtos medicinais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (temperatura de 2 °C a 8 °C). Proteger da luz. Não congelar.

Bioce pode ser exposto à temperatura ambiente (inferior a 30 °C) por um período de no máximo 4 dias. Depois que a seringa for retirada do refrigerador e for atingida temperatura ambiente (inferior a 30°C), ela deve ser usada dentro de 4 dias ou descartada.

Não congele. A exposição acidental a temperaturas de congelamento por um único período menor que 48 horas não afeta desfavoravelmente a estabilidade de Bioce.

Antes da administração, a solução de Bioce deve ser inspecionada visualmente para se assegurar que não contém partículas. Apenas uma solução límpida e incolor deve ser administrada.

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas: solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Posologia

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

Método de Administração

Bioce é injetado subcutaneamente através de uma seringa preenchida para administração manual.

6 mg de Bioce para solução injetável em seringa preenchida

As injeções administradas manualmente devem ser aplicadas na coxa, no abdômen ou no braço.

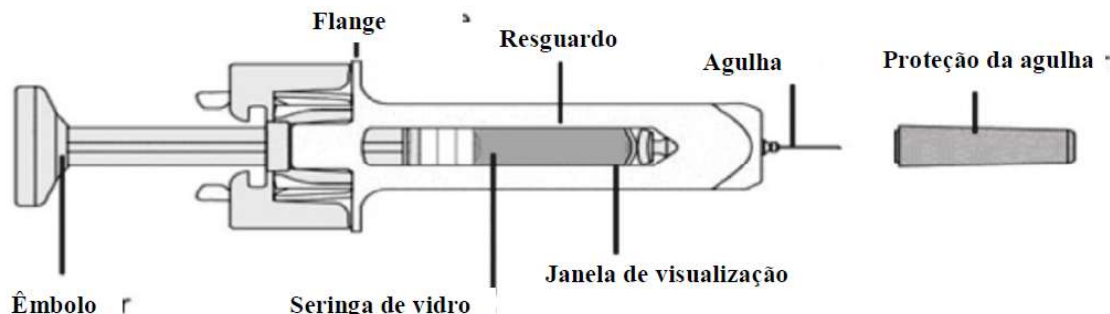
Populações Especiais

Pacientes com insuficiência renal - Nenhuma alteração de dose é recomendada para pacientes com insuficiência renal, inclusive aqueles com doença renal em estágio final.

Instruções para aplicação da seringa preenchida de Bioce com protetor de agulha

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

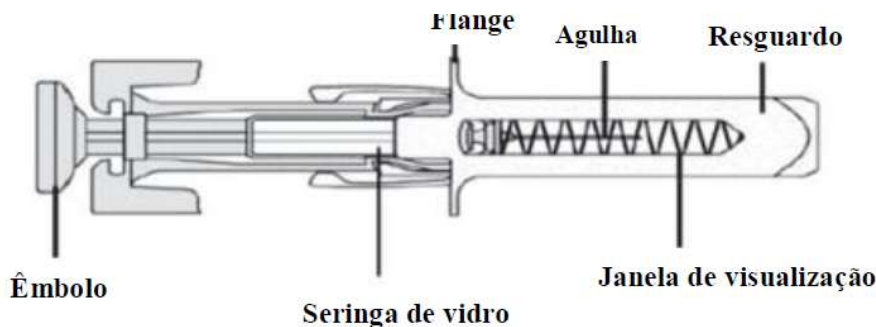
Seringa preenchida antes da administração



Cuidado: Evite contato com o êmbolo e a agulha durante o preparo da seringa. O dispositivo de segurança é normalmente ativado pela pressão do êmbolo na seringa.

Seringa preenchida após a administração

O resguardo é liberado e cobre a agulha.



Antes de usar a seringa preenchida Bioce com proteção de agulha automática, leia essas informações importantes:

Bioce é administrado como injeção no tecido logo abaixo da pele (uso subcutâneo).

Não remova a tampa cinza da seringa preenchida até que esteja pronto(a) para injetar.

Não use a seringa preenchida caso ela tenha caído em uma superfície dura. Use uma nova seringa preenchida e entre em contato com o seu médico ou profissional de saúde.

Não tente ativar a seringa preenchida antes da injeção.

Não tente remover o resguardo de segurança da seringa preenchida.

Não tente remover o rótulo destacável do cilindro da seringa preenchida antes de administrar a sua injeção.

Passo 1: Instruções prévias

A. Remova a bandeja da seringa preenchida da embalagem e junte os suprimentos necessários para a sua injeção:

lenços umedecidos com álcool, uma bola de algodão ou gaze, fita adesiva e um recipiente para descarte de materiais perfurocortantes (não incluso).

Lave as suas mãos minuciosamente com água e sabão.

Em uma superfície limpa e bem iluminada, posicione a nova seringa preenchida e os outros suprimentos.

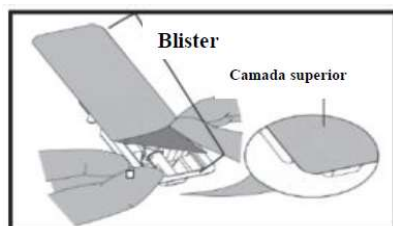
Não tente aquecer a seringa com uma fonte de calor como água quente ou micro-ondas.

Não deixe a seringa preenchida exposta à luz solar direta.

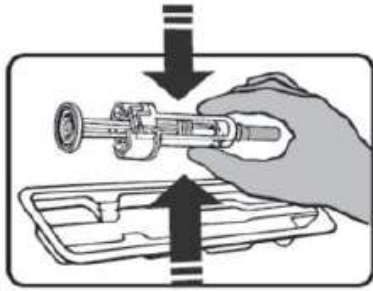
Não agite a seringa preenchida.

B. Verifique se não há fragmentos soltos ou líquido dentro da embalagem. Em caso de dúvida, NÃO abra essa embalagem e utilize outra no lugar.

Abra o blister destacando a camada superior por completo, conforme mostrado a seguir:



C. NÃO pegue o produto pelo êmbolo ou pela tampa da agulha. Remova a seringa preenchida do blister, conforme mostrado a seguir:



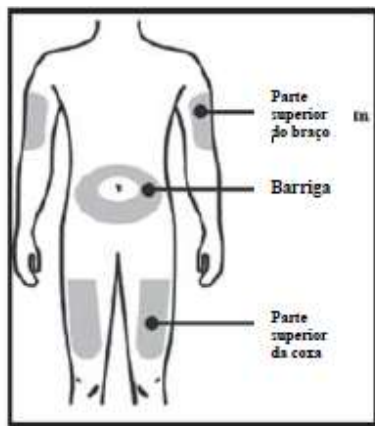
D. Inspecione o conteúdo do medicamento através da janela de visualização da seringa preenchida.

Não use a seringa preenchida se:

- O medicamento estiver turvo ou com presença de partículas. Ele deve ser um líquido transparente e incolor.
- Qualquer peça parecer rachada ou quebrada.
- A tampa cinza da agulha estiver ausente ou não estiver bem fixada.
- A data de validade impressa no rótulo passou do último dia do mês indicado.

Passo 2: Preparo

A. Lave as mãos minuciosamente. Prepare e limpe o local da injeção.



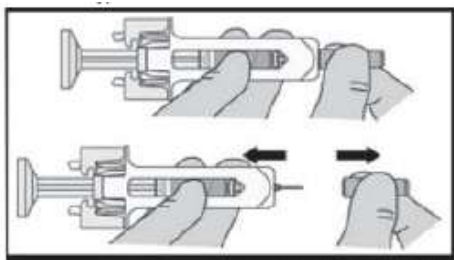
Limpe o local de injeção com um lenço com álcool. Deixe a pele secar.

Não toque no local da injeção antes da injeção.

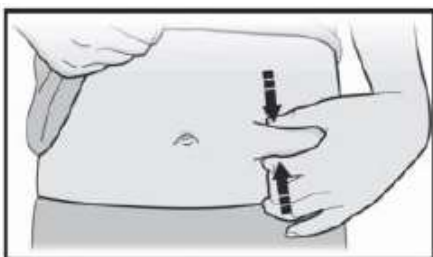
Não injete em áreas onde a pele é mais macia, apresentar feridas, vermelhidão ou se estiver dura. Evite injetar em áreas com cicatrizes

B. NÃO gire a tampa da agulha ou toque na agulha ou no êmbolo.

Puxe a tampa da agulha diretamente, conforme mostrado, e manuseie pelo resguardo para evitar ferimentos ou entortar a agulha.



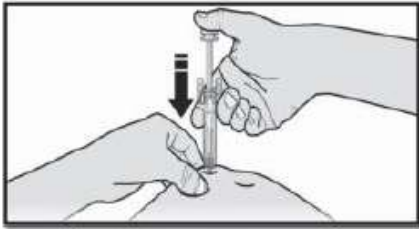
C. Aperte o local da sua injeção para criar uma superfície firme. É importante manter a pele apertada durante a injeção.



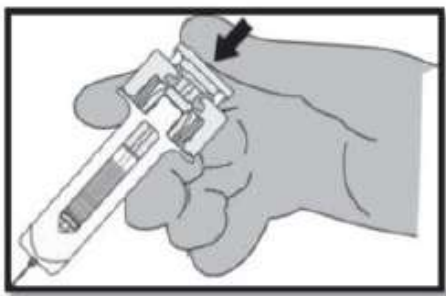
Passo 3: Aplicação

A. INSIRA a agulha na pele.

- Empurre o êmbolo com os dedos na flange da seringa.
- Empurre o êmbolo até o final e injete toda a solução.
- Não toque no local da injeção antes da injeção.

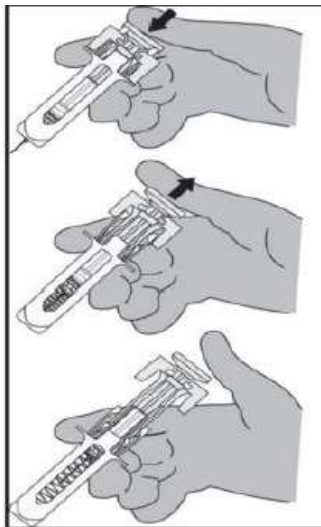


B. A dose inteira deve ser administrada para acionar o resguardo.

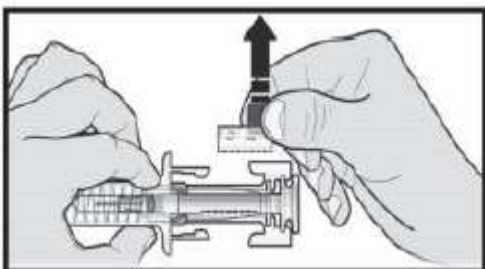


C. Depois de concluída a injeção, uma das alternativas a seguir pode ser seguida:

- Remova a agulha do local da injeção e solte o êmbolo até que toda a agulha fique coberta pela proteção.
- Libere o êmbolo até que a agulha fique coberta, e então remova a seringa do local de injeção.



Caso a trava de segurança não seja ativada ou seja ativada parcialmente, descarte a seringa sem substituir a tampa da agulha. O nome comercial do medicamento deve ser registrado com clareza na ficha do paciente, o qual está disponível no rótulo do produto. Para tanto, gire o êmbolo para movimentar o rótulo a uma posição onde seja possível o remover da seringa.



Passo 4: Descarte

Descarte o medicamento usado imediatamente conforme as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram dor óssea (muito comum $\geq 1/10$) e dor musculoesquelética (comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$).

A dor óssea geralmente foi de intensidade leve a moderada, transitória e pode ser controlada na maioria dos pacientes com analgésicos convencionais.

Reações do tipo hipersensibilidade, incluindo *rash* cutâneo, urticária, angioedema, dispneia, eritema, rubor e hipotensão, ocorreram no tratamento inicial ou subsequente com Bioce (incomuns $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, podem ocorrer em pacientes recebendo Bioce (incomuns) (vide “5. Advertências e precauções”).

Síndrome do Extravasamento Capilar, que pode ser potencialmente fatal se o tratamento for tardio, foi relatada como incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia seguidos de uma administração de *G-CSF*; (vide “5. Advertências e precauções” e seção “Descrição de Reações Adversas Seleccionadas” a seguir).

Esplenomegalia, geralmente assintomática, é incomum.

Ruptura esplênica, incluindo alguns casos fatais, foi raramente relatada após a administração de pegfilgrastim (vide “5. 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 “5. Advertências e precauções”).

Casos isolados de crises falciformes foram relatados em pacientes com traço falciforme ou doença falciforme (incomuns em pacientes falciformes) (vide “5. Advertências e precauções”).

Lista tabulada de reações adversas

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

Reações adversas					
Classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito comuns ($\geq 1/10$)	Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muito raras ($< 1/10.000$)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. cistos e pólipos)			Síndrome mielodisplásica ¹ ; Leucemia mieloide aguda ¹		
Distúrbios do sistema sanguíneo e do sistema linfático		Trombocitopenia ¹ ; Leucocitose ¹	Anemia falciforme com crise ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplênica ²		
Distúrbios do sistema imunológico			Reações de hipersensibilidade; 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 neutrofilica febril aguda) ^{1,2} ; Vasculite cutânea ^{1,2}	Síndrome de Stevens-Johnson	

Distúrbios musculoesqueléticos 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 ; Reações no local da aplicação ¹ ; Dor torácica não cardíaca	Reações no local da injeção ²		
Investigações			Elevações de lactato desidrogenase e fosfatase alcalina ¹ ; Elevações transitórias de <i>LFT's</i> para ALT ou AST ¹		

¹ Vide “Descrição de reações adversas selecionadas” a seguir.

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 pegfilgrastim em nove estudos clínicos randomizados.

Descrição de reações adversas selecionadas

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 pegfilgrastim. O mecanismo da vasculite em pacientes tratados com pegfilgrastim 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 pegfilgrastim.

Casos comuns de leucocitose (Contagem de Leucócitos [WBC] $> 100 \times 10^9/L$) foram relatados (vide “5. Advertências e precauções”).

Aumentos reversíveis leves a moderados de ácido úrico e fosfatase alcalina, sem efeitos clínicos associados, foram incomuns; aumentos reversíveis leves a moderados de lactato desidrogenase, sem efeitos clínicos associados, foram incomuns em pacientes tratados com pegfilgrastim após quimioterapia citotóxica.

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

Aumentos incomuns dos testes de função hepática (*LFTs*) para ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) foram observados em pacientes depois de receberem pegfilgrastim após a quimioterapia citotóxica. Esses aumentos foram transitórios e retornaram aos valores basais.

Risco aumentado de desenvolver SMD/LMA depois do tratamento com Bioce em conjunto com quimioterapia e/ou radioterapia foi observado em um estudo epidemiológico em pacientes com câncer de mama e de pulmão (consulte “5. Advertências e precauções”). Casos comuns de trombocitopenia foram relatados.

Casos de síndrome de extravasamento capilar sistêmico foram relatados no período de pós-comercialização com o uso de *G-CSF*. Esses casos geralmente ocorreram em pacientes com doenças malignas avançadas, sepse, naqueles que receberam diversos medicamentos quimioterápicos ou que foram submetidos a aférese (vide “5. Advertências e precauções”).

População pediátrica - A experiência em crianças é limitada. Observou-se uma frequência maior de reações adversas graves em crianças mais novas, com idades entre 0 e 5 anos (92%), em comparação a crianças mais velhas, com idades entre 6 a 11 e 12 a 21 anos, respectivamente (80% e 67%) e adultos. A reação adversa mais comumente relatada foi dor óssea (vide “2. Resultados de eficácia” e “3. Características farmacológicas: Farmacocinética”).

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

Registro: 1.0573.0107

Importado e Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 1º ao 4º andar

São Paulo - SP

Bioce_BU02b_VPS

CNPJ 60.659.463/0029-92

Produzido por:

USV Private Limited.

H-13, 16, 16-A, 17 a 21 & E-22, O.I.D.C, Mahatma Gandhi Udyog Nagar Dabhel
Daman - Índia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/07/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS VPS I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 10 mg/ml
28/10/2025	1430460/25-3	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Solução injetável 10 mg/ml