



ARANESP[®]

(alfadarbepoetina)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Solução injetável

500 mcg/mL

ARANESP®
alfadarbepoetina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável em uma seringa preenchida.

ARANESP contém 150 mcg, 300 mcg ou 500mcg de alfadarbepoetina em embalagens com 1 seringa preenchida.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 150 mcg contém:

	150 mcg/0,3 mL
alfadarbepoetina.....	150 mcg (500 mcg/mL)
Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.....	q.s.

Cada seringa preenchida de 0,3 mL contém 1,14 mg de sódio.

Cada seringa preenchida de 300 mcg contém:

	300 mcg/0,6 mL
alfadarbepoetina.....	300 mcg (500 mcg/mL)
Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.....	q.s.

Cada seringa preenchida de 0,6 mL contém 2,27 mg de sódio.

Cada seringa preenchida de 500 mcg contém:

	500 mcg/1,0 mL
alfadarbepoetina.....	500 mcg (500 mcg/mL)
Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.....	q.s.

Cada seringa preenchida de 1,0 mL contém 3,79 mg de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de anemia sintomática em pacientes adultos com câncer com malignidades não-mieloides em tratamento com quimioterapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de segurança pré-clínica

Em todos os estudos realizados em ratos e em cães, a alfadarbepoetina produziu aumentos significativos na hemoglobina, nos hematócritos, nas contagens de hemácias e nos reticulócitos, que correspondem aos efeitos farmacológicos esperados. Os eventos adversos em doses muito elevadas foram todos considerados como relacionados a um efeito farmacológico exagerado (diminuição da perfusão tecidual devido ao aumento da viscosidade sanguínea).

Esses efeitos incluíram mielofibrose e hipertrofia esplênica, bem como alargamento do complexo QRS no ECG em cães, mas não foram observados arritmia e nem efeito sobre o intervalo QT.

A alfadarbepoetina não revelou qualquer potencial genotóxico e nem apresentou qualquer efeito sobre a proliferação de células não hematológicas *in vitro* ou *in vivo*. Nos estudos de toxicidade crônica, não foram observadas respostas tumorigênicas ou mitogênicas inesperadas em qualquer tipo de tecido. O potencial carcinogênico da alfadarbepoetina não foi avaliado em estudos de longo prazo realizados em animais. Em estudos realizados em ratos e coelhos, não foi observada evidência clinicamente relevante de efeitos prejudiciais com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. A transferência placentária foi mínima. Não foi detectada qualquer alteração de fertilidade.

Eficácia clínica e segurança

Pacientes oncológicos que recebem quimioterapia

EPO-ANE-3010, um estudo randomizado, aberto e multicêntrico, foi conduzido em 2.098 mulheres com anemia e com câncer de mama metastático, que receberam quimioterapia em primeira linha ou em segunda linha. Esse estudo foi um estudo de não inferioridade criado para descartar um aumento de 15% no risco de progressão do tumor ou de morte comparando o tratamento padrão (SOC) mais alfapoetina com o SOC isolado. No momento do corte dos dados clínicos, a sobrevida livre de progressão (SLP) mediana, de acordo com a avaliação do investigador foi de 7,4 meses em cada grupo (HR 1,09, CI de 95%: 0,99, 1,20), indicando que o objetivo do estudo não foi atingido. Significativamente menos pacientes receberam transfusão de glóbulos vermelhos no grupo de SOC mais alfa epoetina (5,8% versus 11,4%). No entanto, significativamente mais pacientes tiveram eventos vasculares trombóticos no grupo de SOC mais alfa epoetina (2,8% versus 1,4%). Na análise final, 1.653 mortes foram relatadas. A sobrevida global mediana no grupo de SOC mais alfa epoetina foi de 17,8 meses, comparada com 18,0 meses no grupo de SOC isolado (HR de 1,07, CI de 95%: 0,97, 1,18). O tempo mediano para progressão (TTP) com base na doença progressiva (PD) determinada pelo investigador foi de 7,5 meses no grupo de SOC mais alfa epoetina e de 7,5 meses no grupo de SOC (HR

de 1.099, CI de 95%: 0,998, 1,210). O TTP mediano com base na PD determinada pelo IRC foi de 8,0 meses no grupo de SOC mais alfa epoetina e de 8,3 meses no grupo de SOC (HR de 1,033, CI de 95%: 0,924, 1,156).

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplocego, controlado por placebo, conduzido em 314 pacientes com câncer de pulmão que recebiam quimioterapia com platina, houve uma redução significativa nas necessidades de transfusão ($p < 0,001$).

Estudos clínicos demonstraram que a alfadarbepoetina apresentou eficácia semelhante quando administrada como uma injeção única uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas ou semanalmente sem qualquer aumento nas exigências da dose total.

A segurança e a eficácia da administração da dose uma vez a cada três semanas da terapia de Aranesp na redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos em pacientes que passam por quimioterapia foi avaliada em um estudo randomizado, duplo cego e multinacional. Esse estudo foi realizado em 705 pacientes com anemia e com malignidades não mieloides que receberam vários ciclos de quimioterapia. Os pacientes foram randomizados para receber Aranesp 500 mcg uma vez a cada três semanas ou 2,25 mcg/kg uma vez por semana. Nos dois grupos, a dose foi reduzida em 40% da dose anterior (por exemplo, para a primeira redução da dose, para 300 mcg no grupo de uma vez a cada três semanas e 1,35 mcg/kg no grupo de uma vez por semana), se a hemoglobina tivesse sido aumentada em mais de 1 g/dl em um período de 14 dias. No grupo de uma vez a cada três semanas, 72% dos pacientes precisaram de reduções da dose. No grupo de uma vez por semana, 75% dos pacientes precisaram de reduções da dose. Esse estudo mostra que 500 mcg uma vez a cada três semanas é comparável à administração uma vez por semana, com relação à incidência de sujeitos que recebem pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos da semana cinco até o fim da fase de tratamento.

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplocego e controlado por placebo, conduzido em 344 pacientes com anemia e com malignidades lipoproliferativas que receberam quimioterapia, houve uma redução significativa nas necessidades de transfusão e melhora na resposta da hemoglobina ($p < 0,001$). A melhora na fadiga, medida pela escala de fadiga da avaliação funcional da terapia do câncer (fadiga-FACT) também foi observada.

A eritropoietina é um fator de crescimento que estimula principalmente a produção de hemácias. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

A sobrevida e a progressão do tumor foram examinadas em cinco estudos controlados grandes que envolveram um total de 2.833 pacientes, dos quais quatro foram estudos duplocegos, controlados por placebo e um foi um estudo aberto. Dois dos estudos recrutaram pacientes que estavam sendo tratados com quimioterapia. A concentração alvo de hemoglobina em dois estudos foi > 13 g/dL; nos três estudos restantes, foi de 12 g/dL a 14 g/dL. No estudo aberto, não houve diferença na sobrevida global entre os pacientes tratados com eritropoietina humana recombinante e controles. Nos quatro estudos controlados com placebo, as relações de risco para a sobrevida global variaram entre 1,25 e 2,47 a favor dos controles. Esses estudos mostraram um excesso de mortalidade consistente, inexplicado, estatisticamente significativo, em pacientes com anemia associada com vários cânceres comuns, que receberam eritropoietina humana recombinante em comparação com os controles. O resultado da sobrevida global nos estudos não pode ser satisfatoriamente explicado pelas diferenças na incidência de trombose e complicações relacionadas entre aqueles que receberam eritropoietina humana recombinante e aqueles do grupo de controle.

Em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo de fase 3, 2.549 pacientes adultos com anemia que recebiam quimioterapia para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas em estágio avançado (NSCLC) foram randomizados 2:1 para alfadarbepoetina ou placebo e tratados para uma contagem máxima de Hb de 12 g/dL. Os resultados mostraram não inferioridade para o desfecho primário de sobrevida global com uma sobrevida mediana para alfadarbepoetina versus placebo de 9,5 e 9,3 meses, respectivamente (HR estratificado de 0,92; CI de 95%): 0,83; -1,01). O desfecho secundário de sobrevida livre de progressão foi de 4,8 e 4,3 meses, respectivamente (HR estratificado de 0,95; CI de 95%): 0,87 a 1,04), descartando o aumento de risco predefinido de 15%.

Uma revisão sistemática também foi realizada envolvendo mais de 9.000 pacientes com câncer participando de 57 estudos clínicos. A metanálise dos dados da sobrevida global produziu uma estimativa pontual de relação de risco de 1,08 a favor dos controles (IC 95%: 0,99; 1,18; 42 estudos clínicos e 8.167 pacientes).

Um aumento do risco relativo de eventos tromboembólicos (RR 1,67, IC 95%: 1,35; 2,06; 35 estudos clínicos e 6.769 pacientes) foi observado em pacientes tratados com eritropoietina humana recombinante. Portanto, há evidência consistente para sugerir que pode haver um risco significativo aos pacientes com câncer que são tratados com eritropoietina humana recombinante. A extensão na qual esses resultados podem se aplicar à administração de eritropoietina humana recombinante em pacientes com câncer, tratados com quimioterapia para atingir concentrações de hemoglobina inferiores a 13 g/dL, não é clara porque poucos pacientes com essas características foram incluídos nos dados revisados.

Uma análise de dados no nível do paciente também foi realizada em mais de 13.900 pacientes com câncer (químico, rádio, químico-rádio, ou nenhuma terapia) participando de 53 estudos clínicos controlados envolvendo diversas epoetinas. A metanálise dos dados da sobrevida global produziu uma estimativa pontual de relação de risco de 1,06 a favor dos controles (IC 95%: 1,00; 1,12; 53 estudos clínicos e 13.933 pacientes) e para os pacientes com câncer tratados com quimioterapia, a relação de risco da sobrevida global foi de 1,04 (IC 95%: 0,97; 1,11; 38 estudos clínicos e 10.441 pacientes). As metanálises também indicam consistentemente um aumento significativo do risco relativo de eventos tromboembólicos em pacientes com câncer tratados com eritropoietina humana recombinante (**vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações antianêmicas, outras preparações antianêmicas. Código ATC: B03XA02.

Mecanismo de ação - A alfadarbepoetina é produzida por tecnologia genética em Células de Ovário de Hamster Chinês (*CHO-K1*).

A eritropoietina humana é um hormônio glicoproteico endógeno que é o principal regulador da eritropoiese através da interação específica com o receptor da eritropoietina nas células progenitoras eritroides na medula óssea. A produção de eritropoietina ocorre principalmente no rim e é por ele regulada, em resposta a mudanças na oxigenação tecidual. Em pacientes com câncer tratados com quimioterapia, a etiologia da anemia é multifatorial. Nesses pacientes, a deficiência de eritropoietina e uma resposta reduzida de células progenitoras eritroides à eritropoietina endógena contribuem significativamente para sua anemia.

Efeitos farmacodinâmicos - A alfadarbepoetina estimula a eritropoiese pelo mesmo mecanismo do hormônio endógeno. A alfadarbepoetina possui cinco cadeias de carboidratos ligados a N ao passo que o hormônio endógeno e as eritropoietinas humanas recombinantes (*r-HuEPO*)

possuem três. Os resíduos de açúcar adicionais são molecularmente indistintos dos presentes no hormônio endógeno. Devido ao seu teor elevado de carboidratos, a alfadarbeoetina apresenta uma meia-vida terminal mais prolongada do que o *r-HuEPO* e, conseqüentemente, uma maior atividade *in vivo*. Apesar dessas alterações moleculares, a alfadarbeoetina retém uma especificidade muito estreita com o receptor da eritropoietina.

Propriedades farmacocinéticas

Devido ao seu elevado teor de carboidratos, o nível de alfadarbeoetina na circulação continua acima da concentração estimulatória mínima para eritropoiese por mais tempo do que a dose molar equivalente de *r-HuEPO*, permitindo que a alfadarbeoetina seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia - Após a administração subcutânea de 2,25 mcg/kg em pacientes adultos com câncer, uma concentração média de pico de 10,6 ng/mL (DP 5,9) de alfadarbeoetina foi alcançada em um tempo médio de 91 horas (DP 19,7). Esses parâmetros foram consistentes com a farmacocinética linear da dose durante uma ampla variação da dose (0,5 mcg a 8 mcg/kg por semana e 3 a 9 mcg/kg a cada duas semanas). Os parâmetros farmacocinéticos não mudaram em múltiplas dosagens ao longo de 12 semanas (dosagem semanal ou a cada duas semanas). Houve um aumento moderado (< 2 vezes) esperado na concentração sérica à medida que o estado de equilíbrio se aproximava, mas não um acúmulo inesperado com a administração repetida. Um estudo farmacocinético em pacientes com anemia induzida pela quimioterapia, tratados com 6,75 mcg/kg de alfadarbeoetina administrada SC a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia, foi conduzido, permitindo uma total caracterização da meia-vida terminal. Nesse estudo, a meia-vida terminal média (DP) foi de 74 (DP 27) horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à alfadarbeoetina, *r-HuEPO* ou a quaisquer dos excipientes listados em “**COMPOSIÇÃO**”.

Hipertensão insatisfatoriamente controlada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

A fim de melhorar a rastreabilidade dos agentes estimulantes da eritropoiese (AEEs), o nome comercial do AEE administrado deve ser claramente registrado (ou declarado) no arquivo do paciente.

A fim de garantir a eficácia da eritropoiese, o status do ferro deve ser avaliado em todos os pacientes antes e durante o tratamento e pode ser necessário instituir terapia suplementar de ferro.

A doença hepática ativa foi um critério de exclusão em todos os estudos de ARANESP; portanto, não há dados disponíveis de pacientes com função hepática comprometida. Como se acredita que o fígado seja a principal via de eliminação da alfadarbeoetina ARANESP e *r-HuEPO*, ARANESP deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença hepática.

ARANESP também deve ser utilizado com cautela em pacientes com anemia falciforme.

O uso inadvertido de ARANESP por pessoas saudáveis pode levar a um aumento excessivo no volume do concentrado de hemácias. Isso pode ser associado com complicações do sistema cardiovascular que causem risco à vida.

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

O risco relatado de eventos vasculares trombóticos (TVEs) deve ser cuidadosamente ponderado com relação aos benefícios a serem obtidos com o tratamento com alfadarbeoetina, particularmente em pacientes com fatores de risco preexistentes para TVE, incluindo obesidade e histórico anterior de TVEs (por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral).

Esse medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto é, essencialmente ‘livre de sódio’.

Hipertensão

ARANESP é contraindicado em pacientes com hipertensão não controlada

A pressão arterial deve ser monitorada em todos os pacientes, principalmente durante o início da terapia com ARANESP. Caso a pressão seja de difícil de controlar com o início das medidas apropriadas, a hemoglobina deve ser reduzida com a diminuição ou a suspensão da dose de ARANESP (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Informe aos pacientes sobre a importância de adesão à terapia antihipertensiva e restrições de dieta.

Deficiência ou perda da resposta de hemoglobina ao ARANESP

A falta de resposta à terapia com ARANESP deve iniciar uma busca imediata pelos fatores causadores. A deficiência de ferro, ácido fólico ou vitamina B12 reduz a eficácia dos AEEs e deve, portanto, ser corrigida. Infecções intercorrentes, episódios inflamatórios ou traumáticos, perda de sangue oculto, hemólise, toxicidade grave por alumínio, doenças hematológicas subjacentes ou fibrose da medula óssea também podem comprometer a resposta eritropoiética. Uma contagem de reticulócitos deve ser considerada como parte da avaliação. Se causas típicas da falta de resposta forem excluídas e o paciente apresentar reticulocitopenia, deve-se considerar um exame da medula óssea. Se a medula óssea for consistente com Aplasia Pura da Série Vermelha (APSV), deve-se realizar teste para anticorpos anti-eritropoietina.

Na ausência de APSV, siga as recomendações de dose para controle dos pacientes com uma resposta de hemoglobina insuficiente à terapia com ARANESP (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Aplasia pura da série vermelha

A aplasia pura da série vermelha causada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina tem sido relatada em associação com AEEs, incluindo o ARANESP. Esses anticorpos apresentaram reação cruzada com todas as proteínas eritropoiéticas, e os pacientes com suspeita ou confirmação de anticorpos neutralizantes à eritropoietina não devem ser trocados para ARANESP. ARANESP deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam APSV seguida do tratamento com ARANESP ou outro medicamento a base de proteína de eritropoietina.

Uma diminuição paradoxal das hemoglobinas e o desenvolvimento de anemia grave associada com baixas contagens de reticulócitos devem descontinuar prontamente o tratamento com epoetina e levar à realização de um teste de anticorpos antiertropoetina. Foram relatados casos em pacientes com hepatite C tratados com interferona e ribavirina, quando as epoetinas são utilizadas concomitantemente. As epoetinas não são aprovadas para o controle da anemia associada com a hepatite C.

Convulsões

Durante os primeiros meses seguidos do início do tratamento com ARANESP, monitore de perto os pacientes para os sintomas preditivos neurológicos. Informe aos pacientes para contatar seu médico no caso de nova/ataque de convulsão, sintomas preditivos ou alteração na frequência das convulsões.

ARANESP deve ser utilizado com cautela em pacientes com epilepsia. Foram relatadas convulsões em pacientes tratados com ARANESP.

Reações alérgicas sérias

Reações alérgicas sérias, incluindo reações anafiláticas, angioedema, broncoespasmo, erupção cutânea e urticária, podem ocorrer com ARANESP. Descontinue imediatamente e permanentemente ARANESP e administre a terapia apropriada no caso de ocorrência de reação alérgica grave ou reações anafiláticas.

Reações cutâneas graves

Reações de formação de bolhas e esfoliação alérgicas graves na pele, incluindo Eritema multiforme e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), foram reportadas em um pequeno número de pacientes tratados com ARANESP na experiência de pós-comercialização. Descontinue imediatamente a terapia com ARANESP caso se suspeite de reação cutânea grave, tal como SSJ/NET. Uma vez que reações cutâneas adversas graves foram observadas com outros AEEs, não sendo facilmente previsíveis, a troca para outro AEE não é recomendada.

Efeito sobre o crescimento tumoral -

As epoetinas são fatores de crescimento que estimulam principalmente a produção de hemácias. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Assim como acontece com todos os fatores do crescimento, existe uma preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento dos tumores. Em diversos estudos controlados, as epoetinas não demonstraram melhorar a sobrevida geral ou diminuir o risco de progressão tumoral em pacientes com anemia associada com o câncer.

Em estudos clínicos controlados, o uso de ARANESP e de outros AEEs mostrou:

- encurtamento do tempo para progressão tumoral em pacientes com câncer avançado de cabeça e pescoço tratados com radioterapia quando administrados para atingir um valor de hemoglobina maior do que 14 g/dL (8,7 mmol/L), os AEEs não são indicados para uso nessa população de pacientes.
- encurtamento da sobrevida geral e aumento de mortes atribuídas à progressão da doença em 4 meses em pacientes com câncer de mama metastático tratadas com quimioterapia quando administrada para atingir um valor de hemoglobina de 12 g/dL a 14 g/dL (7,5 mmol/L a 8,7 mmol/L).
- aumento do risco de morte quando administrados para atingir um valor de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) em pacientes com doença maligna ativa sem receber quimioterapia ou radioterapia. Os AEEs não são indicados para uso nessa população de pacientes.
- um aumento observado de 9% no risco de PD ou de morte no grupo de SOC mais alfa epoetina a partir de uma análise primária e um risco 15% maior que não pode ser estatisticamente descartado em pacientes com câncer de mama metastático recebendo quimioterapia quando administrada para obter um intervalo de concentração de hemoglobina de 10 a 12 g/dL (6,2 a 7,5 mmol/L).
- a não inferioridade da alfadarbeoetina com relação ao placebo para a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado recebendo quimioterapia quando administrada para uma hemoglobina alvo de 12 g/dL (7,5 mmol/L) (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS").

Em vista do que foi exposto acima, em algumas situações clínicas, a transfusão de sangue deve ser o tratamento preferido para o controle da anemia em pacientes com câncer. A decisão de administrar eritropoietinas recombinantes deve ser baseada em uma avaliação do risco-benefício com a participação do paciente individual, que deve levar em consideração o contexto clínico específico. Os fatores a serem considerados nessa avaliação devem incluir o tipo de tumor e seu estágio; o grau de anemia; a expectativa de vida; o ambiente no qual o paciente está sendo tratado; e a preferência do paciente (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS").

Em pacientes com tumores sólidos ou malignidades linfoproliferativas, se o valor de hemoglobina exceder a 12 g/dL (7,5 mmol/L), a adaptação da dosagem descrita em "POSOLOGIA E MODO DE USAR" deve ser cuidadosamente respeitada, a fim de minimizar o risco potencial de eventos tromboembólicos. As contagens de plaquetas e o nível de hemoglobina também devem ser monitorados em intervalos regulares.

Gravidez e lactação - Para ARANESP, não há dados clínicos disponíveis sobre gravidezes expostas.

Estudos realizados com animais não indicam efeitos prejudiciais diretos com relação à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter cuidado ao prescrever o produto para mulheres grávidas.

Como não existe experiência clínica com mulheres lactantes, ARANESP não deve ser administrado em mulheres que estejam amamentando. Quando a terapia com ARANESP for absolutamente indicada, as mulheres devem interromper a amamentação.

Categoria de risco C na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

ARANESP não tem ou apresenta influência significativa sobre a capacidade de dirigir e de operar máquinas.

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os resultados clínicos obtidos até o momento não indicam qualquer interação de alfacarbepoetina com outras substâncias. No entanto, existe o potencial para interação com substâncias que apresentem alta ligação às hemácias, por exemplo, a ciclosporina, o tacrolimo. Se ARANESP for administrado concomitantemente com quaisquer desses tratamentos, os níveis sanguíneos dessas substâncias devem ser monitorados e a dosagem ajustada à medida que a hemoglobina aumentar.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene em um refrigerador (2°C a 8°C). Não congele.
Mantenha a seringa preenchida no cartucho externo a fim de protegê-la da luz.

Uma vez que uma seringa seja removida do refrigerador e atinja a temperatura ambiente, o produto deve ser utilizado ou descartado.

Prazo de validade - 36 meses.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

ARANESP é uma solução transparente, 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 ARANESP deve ser iniciado por médicos experientes nas indicações mencionadas acima.

Posologia

Tratamento de anemia sintomática induzida por quimioterapia em pacientes com câncer - ARANESP deve ser administrado por via subcutânea em pacientes com anemia (por exemplo, concentração de hemoglobina ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L)) a fim de aumentar a hemoglobina para não mais do que 12 g/dL (7,5 mmol/L). Os sintomas e sequelas da anemia podem variar com a idade, gênero, e com a carga geral da doença; é necessária uma avaliação médica do estágio clínico e da condição individual de cada paciente.

Devido à variabilidade intrapaciente, os valores ocasionais da hemoglobina individual de um paciente acima e abaixo do nível de hemoglobina desejado podem ser observados. A variabilidade da hemoglobina deve ser tratada através do controle da dose, com consideração para a variação do valor alvo de hemoglobina de 10 g/dL (6,2 mmol/L) a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Um nível de hemoglobina sustentado de mais de 12 g/dL (7,5 mmol/L) deve ser evitado; são descritas abaixo orientações para ajustes apropriados da dose quando valores de hemoglobina que excederem a 12 g/dL (7,5 mmol/L) forem observados.

A dose inicial recomendada é de 500 mcg (6,75 mcg/kg) administrada uma vez a cada três semanas ou uma dosagem uma vez por semana pode ser administrada a 2,25 mcg/kg de peso corporal. Se a resposta clínica do paciente (fadiga, resposta da hemoglobina) for inadequada depois de nove semanas, a terapia adicional pode não ser eficaz.

A terapia com ARANESP deve ser descontinuada aproximadamente quatro semanas depois do término da quimioterapia.

Uma vez que o objetivo terapêutico para um paciente individual tiver sido atingido, a dose deve ser reduzida em 25% a 50% a fim de garantir que a menor dose aprovada de ARANESP seja utilizada para manter a hemoglobina em um nível que controle os sintomas da anemia. A titulação apropriada da dose entre 500 mcg, 300 mcg e 150 mcg deve ser considerada.

Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente, se a hemoglobina exceder 12 g/dL (7,5 mmol/L), a dose deve ser reduzida em aproximadamente 25% a 50%. O tratamento com ARANESP deve ser descontinuado temporariamente se os níveis de hemoglobina excederem 13 g/dL (8,1 mmol/L). A terapia deve ser reiniciada com dose aproximadamente 25% menor do que a dose anterior depois que os níveis de hemoglobina diminuírem para 12 g/dL (7,5 mmol/L) ou menos.

Se o aumento da hemoglobina for maior do que 2 g/dL (1,25 mmol/L) em 4 semanas, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 25% a 50%.

Método de administração

ARANESP pode ser administrado por via subcutânea pelo paciente ou pelo cuidador depois de ter recebido treinamento por um médico, enfermeiro ou farmacêutico

Altere os locais da injeção e injete lentamente a fim de evitar desconforto no local da injeção.

ARANESP é fornecido pronto para uso em uma seringa preenchida.

ARANESP é um produto estéril, mas sem conservantes. Não administre mais do que uma dose por seringa. Qualquer produto restante na seringa preenchida deve ser descartado.

Antes da administração, a solução de ARANESP deve ser inspecionada quanto a partículas visíveis. Somente soluções que sejam incolores, transparentes ou levemente opalescentes devem ser injetadas. Não agite. Deixe que a seringa preenchida atinja a temperatura ambiente antes de injetar.

Qualquer produto farmacêutico não utilizado ou material farmacêutico residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado ou administrado como uma infusão com outros produtos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Geral

Resumo do perfil de segurança - As reações adversas identificadas associadas ao ARANESP são hipertensão, acidente vascular cerebral, eventos tromboembólicos, convulsões, reações alérgicas, exantema/eritema e aplasia pura da série vermelha (APSV), vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

A dor no local da injeção foi relatada como atribuível ao tratamento em estudos onde ARANESP foi administrado pela via de injeção subcutânea. O desconforto no local da injeção foi, geralmente, leve e transitório em natureza e ocorreu predominantemente depois da primeira injeção.

Lista tabular das reações adversas - A incidência de reações adversas está listadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Pacientes com câncer - As reações adversas foram determinadas com base nos dados agrupados de oito estudos randomizados, duplo cegos, controlados com placebo, de ARANESP com um total de 4.630 pacientes (ARANESP 2.888, placebo 1.742). Pacientes com tumores sólidos (por exemplo, cânceres de pulmão, mama, cólon, ovário) e malignidades linfóides (por exemplo, linfoma, mieloma múltiplo) foram recrutados nos estudos clínicos.

A incidência de reações adversas de estudos clínicos controlados e na experiência pós-comercialização é a seguinte:

Classe de sistema orgânico do MedDRA	Incidência no indivíduo	Reação adversa
Distúrbios do sistema imune	Muito comum	Hipersensibilidade ^a
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum ¹	Convulsão
Distúrbios cardíacos	Comum	Hipertensão
Distúrbios vasculares	Comum	Eventos tromboembólicos ^b , incluindo embolia pulmonar
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Comum	Exantema/eritema ^c
	Desconhecido ²	Formação de bolhas, esfoliação da pele, eritema multiforme, SSJ/NET
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Comum	Edema ^d
	Comum	Dor no local da injeção ^e
	Incomum ¹	Hematoma no local da injeção Hemorragia no local da injeção

¹ ADRs identificados no ambiente pós-vendas. De acordo com o Guideline on Summary of Product Characteristics (Revisão 2, setembro de 2009), a frequência de ADRs identificados no cenário pós-vendas foi determinada usando a "Regra de três".

² A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Fonte: inclui 8 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (980291-cronograma 1 e 2, 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 e 20070782).

^a Eventos de hipersensibilidade incluem todos os eventos descritos no SMQ de hipersensibilidade.

^b Eventos adversos tromboembólicos incluem embolia de PT, trombose, trombose de veia profunda, trombose de veia jugular, trombose venosa, trombose arterial, trombose venosa pélvica, embolia periférica, embolia pulmonar, além de trombose no dispositivo de problemas com o produto do SOC.

^c As reações adversas de erupção cutânea incluem erupção cutânea de PT, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea vesicular, além de uma erupção cutânea pustular de infecções e infestações pelo uso do SOC.

^d Edema: inclui edema PT periférico, edema, edema generalizado, edema devido à doença cardíaca, edema da face.

^e A reação adversa de dor no local da injeção inclui dor no local da administração, dor no local do cateter, dor no local da infusão e dor no local de punção do vaso.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hipertensão tem sido observada em pacientes com câncer na experiência pós-comercialização (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). A frequência é estimada a partir de dados de ensaios clínicos como comum em pacientes com câncer e também como comum nos grupos placebo.

Reações de hipersensibilidade têm sido observadas em pacientes com câncer na experiência pós-comercialização. A frequência de todas as reações de hipersensibilidade foi estimada a partir de dados de ensaios clínicos como muito comum em pacientes com câncer. As reações de hipersensibilidade foram também muito comuns nos grupos placebo. Há relatos de reações de hipersensibilidade graves, incluindo reação anafilática, angioedema, broncoespasmo alérgico, erupção cutânea e urticária associadas com alfadarbeopetina.

Convulsões têm sido relatadas em pacientes recebendo alfadarbeopetina na experiência pós-comercialização (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). A frequência é estimada a partir de dados de ensaios clínicos como incomuns em pacientes com câncer. Convulsões foram comuns nos grupos placebo.

A frequência de todos os eventos tromboembólicos foi estimada de dados de ensaios clínicos como comum em pacientes com câncer. Em estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, o evento tromboembólico com a maior diferença entre os grupos de tratamento foram embolia pulmonar, isquemia cerebral, trombose venosa profunda, enfarte do miocárdio e trombose da veia jugular.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. –Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em

<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

A quantidade máxima de ARANESP que pode ser administrada de forma segura em doses únicas ou múltiplas não foi determinada. O tratamento com ARANESP pode resultar em policitemia se a hemoglobina não for cuidadosamente monitorada e a dose ajustada de forma adequada. Casos de hipertensão grave foram observados após superdosagem com ARANESP (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Se o intervalo de hemoglobina alvo proposto for excedido, ARANESP deve ser reduzido ou suspenso temporariamente até que a hemoglobina retorne ao intervalo alvo. Se suspenso, o tratamento com ARANESP poderá então ser retomado com uma dose mais baixa (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Caso seja clinicamente indicado, pode-se realizar flebotomia.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0244.0004

Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi CRF-SP 30.103.

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.

Taboão da Serra – SP.

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:

Amgen Manufacturing Limited – Juncos – Porto Rico.

Ou

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company – Dublin – Irlanda.

® Marca Registrada

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com



ARA_SOL INJ_VPS_09-1

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
09/06/2022	N/A	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	3351575/20-1	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	28/03/2022	RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR / COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 µg, 300 µg ou 500 µg de alfadarbepoetina em embalagens com 1 seringa preenchida
20/04/2021	1557298/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	150 µg, 300 µg ou 500 µg de alfadarbepoetina em embalagens com 1 seringa preenchida
10/09/2019	2144878/19-7	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	09/11/2018	1076606/18-5	PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão de Indicação Terapêutica	27/05/2019	PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP/VPS	150 µg, 300 µg ou 500 µg de alfadarbepoetina em embalagens com 1 seringa preenchida

		RDC 60/12					MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MOLES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICA S ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS		
--	--	-----------	--	--	--	--	---	--	--

26/04/2017	0720395/1 7-1	10456- PRODUTO BIOLOGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR	VP/VPS	10 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 80 µg, 100 µg, 150 µg, 300 µg ou 500 µg de alfadarbepoetina em embalagens com 1 ou 4 seringas preenchidas
21/06/2016	1960884/1 6-5	10456- PRODUTO BIOLOGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2016	1429246/16-7	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	30/05/2016	DIZERES LEGAIS CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	10 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 80 µg, 100 µg, 150 µg, 300 µg ou 500 µg de alfadarbepoetina em embalagens com 1 ou 4 seringas preenchidas
25/02/2016	1299711/1 6-1	10456- PRODUTO BIOLOGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 80 µg, 100 µg, 150 µg, 300 µg ou 500 µg de alfadarbepoetina em embalagens com 1 ou 4 seringas preenchidas
10/09/2015	0806874/1 5-7	10463 - PRODUTO	30/06/2015	0629218/15-6	PRODUTO BIOLOGICO	10/08/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg,

		BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12			– Registro de Produto Novo				80 µg, 100 µg, 150 µg, 300 µg ou 500 µg de alfadarbepoetina em embalagens com 1 ou 4 seringas preenchidas.
--	--	---	--	--	-------------------------------------	--	--	--	--