

PLAQUEMAX®
(oprelveclina)
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Pó Liofilizado para Solução Injetável
5 mg

**PLAQUEMAX®
oprelvecina****APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado para solução injetável 5 mg em embalagens com 1 frasco-ampola.

USO SUBCUTÂNEO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

	5 mg
oprelvecina	5 mg
Excipientes: glicina, fosfato de sódio dibásico e fosfato de sódio monobásico	q.s.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

PLAQUEMAX é destinado à prevenção de trombocitopenia grave e na redução da necessidade de transfusões de plaquetas após quimioterapia mielossupressiva em pacientes com neoplasias malignas não-mieloides com alto risco de trombocitopenia grave. A eficácia foi demonstrada em pacientes que tiveram trombocitopenia grave após ciclo de quimioterapia prévio.

PLAQUEMAX não é indicado após quimioterapia mioablativa.

Pacientes com tumores sólidos e leucemias não-medulares que têm trombocitopenia de graus III e IV com contagem de plaquetas < 50 x 10⁹/L no ciclo de quimioterapia prévia, podem ser administrados com PLAQUEMAX de forma a reduzir o sangramento causado pela trombocitopenia e a dependência por transfusões de plaquetas. Pode ser combinado com filgrastim para tratar pacientes que tenham simultaneamente leucopenia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico fase II (Phase II Clinical Study of Oprelvekin Produced by Amoytop, 2003), 100 pacientes com trombocitopenia, induzida por quimioterapia, foram tratados com PLAQUEMAX e avaliados quanto à eficácia. Observou-se que a menor contagem do número de plaquetas (mediana) atingiu 49 (5-75) x 10⁹/L no ciclo controle (pacientes tratados somente com quimioterapia), enquanto que no ciclo com tratamento (pacientes tratados com PLAQUEMAX após a quimioterapia) a menor contagem do número de plaquetas foi 69 (6-221) x 10⁹/L, p < 0,001.

No estudo clínico fase III foram avaliados quanto à eficácia 304 pacientes com trombocitopenia induzida por radioquimioterapia. Nos 253 pacientes com tumores sólidos, o aumento mediano do número de plaquetas foi de 47 (47-284) x 10⁹/L, com uma taxa de eficácia de 87,8%. Em 51 pacientes com leucemia linfoblástica aguda, o aumento mediano de plaquetas foi de 35 (2-297) x 10⁹/L, com uma taxa de eficácia total de 90,2%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A oprelvecina (interleucina-11 humana recombinante - rHuIL-11) é um fator de crescimento trombopoietico, produzido em *Escherichia coli* por tecnologia de DNA recombinante.

Farmacologia

A oprelvecina pode estimular diretamente a proliferação de células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras megacariocíticas e induzir o amadurecimento megacariocítico, resultando no aumento da produção de plaquetas. As plaquetas produzidas em resposta à oprelvecina são normais morfológica e funcionalmente e possuem uma duração de vida normal.

Toxicologia

Toxicidade aguda - a oprelvecina foi administrada em camundongos por injeção subcutânea e intraperitoneal, com a dose máxima possível para avaliar sua toxicidade, mas a dose letal 50% (DL₅₀) não foi alcançada. A dose máxima que os camundongos toleraram foi maior que 100.000 mcg/kg, que é aproximadamente 1.000 a 2.000 vezes a dose clínica humana de 50 a 100 mcg/kg. Os animais foram observados por 14 dias e não foram observados comportamentos anormais, os ratos cresceram bem, com os pelos brilhantes. Os resultados evidenciaram que oprelvecina é segura para uso clínico.

Toxicidade crônica em cachorros - quinze cachorros Beagle saudáveis foram aleatoriamente divididos em 3 grupos: grupo controle (água para injeção), grupo de dose elevada de oprelvecina (3000 mcg/kg/d) e grupo de dose baixa (500 mcg/kg/d), e receberam injeção subcutânea uma vez ao dia, por três meses consecutivos. Os resultados indicaram que oprelvecina não produziu efeitos significativos nas atividades, comportamento, alimentação, peso, urina e fezes dos cachorros.

Nas análises hematológicas e hemobioquímicas, no primeiro mês do experimento, nos grupos de dose elevada e baixa de oprelvecina, verificou-se diminuição de glóbulos vermelhos e hemoglobina e aumento evidente na contagem de plaquetas. Ao final do terceiro mês, todos os testes apresentaram resultados normais, com exceção da contagem de plaquetas, evidentemente aumentada; não foram observadas diferenças significativas entre o grupo de controle e o grupo tratado.

Não foram observadas alterações significativas nas principais vísceras, com inspeção visual ou exame histopatológico, com exceção do peso do baço aumentado nos grupos tratados.

Não foram observadas reações de toxicidade tardia durante a recuperação.

Toxicidade crônica em ratos - noventa ratos SD foram divididos aleatoriamente em grupo de dose elevada (5000 mcg/kg/d) e grupo de dose baixa (500 mcg/kg/d) e receberam injeção subcutânea uma vez ao dia, por três meses consecutivos. Os resultados indicaram que a oprelvecina não produziu efeitos significativos nas atividades, comportamento, alimentação, peso, urina e fezes dos ratos. Análises hematológicas e hematobioquímicas indicaram que não ocorreram alterações significativas entre o grupo controle e os grupos tratados. Não foram encontradas alterações significativas nas principais vísceras, com inspeção visual ou exame histopatológico. Não foram observadas reações de toxicidade tardia durante a recuperação.

Toxicidade no sistema reprodutivo - o estudo de toxicidade no sistema reprodutivo foi realizado em ratos no período de sensibilidade teratogênica. Três grupos de doses de 800 mcg/kg, 400 mcg/kg e 200 mcg/kg de oprelvecina foram administradas aos animais; não foram observadas diferenças significativas na aparência, peso, comprimento do corpo, comprimento da cauda, vísceras e esqueleto dos embriões, quando comparado com o grupo controle salino ($p>0,05$) e não foi observado efeito teratogênico. Demonstrou-se que oprelvecina não tem toxicidade evidente nos embriões de ratos com doses elevadas.

Teste de mutagenicidade - o teste de mutação reversa de microorganismo (*Salmonella typhi* de camundongos) foi conduzido para observar os efeitos de mutagênese da oprelvecina. Os resultados mostraram que oprelvecina de 5000, 2500 e 1250 mcg/placa não aumentou o número de colônias revertentes das linhagens de *Salmonella typhi* TA97, TA98, TA100 e TA102, provando que oprelvecina não tem efeitos mutagênicos.

Anafilaxia cutânea - foi injetado 0,1 mL de oprelvecina (500 mcg/0,1 mL) e volume igual de água para injeção em porquinhos-da-índia e coelhos para observar os sintomas de eritema e edema no local de injeção (costas sem pêlos) e não foram observadas reações, similarmente ao grupo controle. Os locais de injeção foram observados por 14 dias após a injeção de sensibilização final e não foram observadas reações; com a injeção de 0,1 mL de oprelvecina (500 mcg/0,1 mL) para estimular anafilaxia cutânea, não foram observados eritema e edema no local de injeção, similarmente ao grupo de controle. Concluiu-se que a injeção subcutânea de oprelvecina não causou anafilaxia cutânea em porquinhos-da-índia ou coelhos.

Farmacocinética

De acordo com a literatura, após administração subcutânea de uma dose única de 50 mcg/kg de oprelvecina, a concentração sérica máxima (C_{max}) foi de $17,4 \pm 5,4$ ng/mL (média ± desvio padrão) com T_{max} 3,2 ± 2,4 horas e a meia-vida terminal de $6,9 \pm 1,7$ horas. Os resultados da administração intravenosa e subcutânea de uma dose única de 75 mcg/kg de oprelvecina indicaram que os parâmetros farmacocinéticos de homens e mulheres saudáveis foram similares. A biodisponibilidade da administração subcutânea de oprelvecina foi de 65 a 80%. Acúmulo e diminuição na taxa de depuração não foram observados.

De acordo com a literatura, em estudos pré-clínicos em ratos, oprelvecina radiomarcada foi rapidamente depurada do soro e distribuída em órgãos de alta perfusão. Os rins foram a via principal de eliminação. A quantidade de oprelvecina inalterada na urina foi baixa, indicando que foi metabolizada antes da excreção.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PLAQUEMAX é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade a oprelvecina ou a outros componentes da fórmula. Também é contraindicado a pacientes com arritmias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A oprelvecina deve ser usada após a quimioterapia e não deve ser usada antes ou durante a quimioterapia.

Durante o tratamento deve-se realizar monitoramento periódico do hemograma (uma vez a cada dois dias). Deve-se prestar atenção à mudança na contagem de plaquetas; o tratamento com oprelvecina deve ser interrompido imediatamente quando a contagem de plaquetas aumentar para $100 \times 10^9/L$.

Cuidados devem ser tomados em pacientes com um histórico de doença cardíaca orgânica ou arritmia, especialmente com insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial e flutter atrial.

Síndrome do extravasamento capilar, tais como ganho de peso, inchaço e fluído seroso da membrana, deve ser monitorada durante o tratamento.

O produto deve ser utilizado sob a supervisão de um médico.

Pacientes recebendo oprelvecina apresentam comumente retenção de líquido de intensidade leve a moderada, indicada por edema periférico ou dispneia ao esforço físico. A retenção de líquido é reversível em um prazo de sete dias após a interrupção do tratamento com oprelvecina.

Deve-se monitorar rigorosamente a condição hidroelectrolítica dos pacientes tratados com oprelvecina recebendo terapia diurética e ifosfamida, que desenvolveram hipocalemia (hipopotassemia).

Uso em Idosos

Cuidados devem ser tomados na administração. A posologia para idosos é similar a dos adultos.

Uso Pediátrico

Não foi estabelecida a segurança e eficácia em crianças, portanto não é recomendado o uso em recém-nascidos, lactentes e crianças.

Uso durante a Gravidez e Lactação

Não há estudos clínicos adequados e bem controlados de oprelvecina em mulheres grávidas. PLAQUEMAX deve ser utilizado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem o risco potencial ao feto.

Não é conhecido se oprelvecina é excretada no leite materno. Cuidados devem ser tomados para administração de PLAQUEMAX em mulheres que amamentam.

Categoria C para gravidez – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A interação entre oprelvecina e outros medicamentos não foi totalmente avaliada. Não foram observados efeitos adversos na eficácia de oprelvecina quando administrado em conjunto com filgrastim. Baseando-se em estudos *in vitro* e pré-clínicos de oprelvecina, não são esperadas interações medicamentosas com substratos conhecidos das enzimas P450.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto sob refrigeração (2°C a 8°C). Proteger da luz. Não congelar.

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.

Após preparo (reconstituição), o produto deve ser utilizado imediatamente.

PLAQUEMAX apresenta-se como um pó liófilo branco ou quase branco. Após a reconstituição, apresenta-se como uma solução incolor, límpida e livre de material particulado visível.

O frasco de dose-única não deve ser reutilizado.

Após reconstituição com água para injeção, a solução reconstituída de PLAQUEMAX deve ser utilizada imediatamente a fim de evitar contaminação. Qualquer solução remanescente não utilizada deve ser descartada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Posologia**

De acordo com os resultados dos estudos clínicos, a dose recomendada de PLAQUEMAX em adultos é de 50 mcg/kg, uma vez ao dia. PLAQUEMAX deve ser administrado subcutaneamente como injeção única no abdômen, coxa ou quadril (ou na parte superior do braço se não for auto-injeção). A dose deve ser administrada 24 a 48 horas após o término da quimioterapia ou após a ocorrência de trombocitopenia, uma vez ao dia por 7 a 14 dias. Interromper o tratamento caso a contagem de plaquetas retorne ao normal. O tratamento com PLAQUEMAX deve ser suspenso pelo menos dois dias antes do início do próximo ciclo de quimioterapia planejado.

Modo de usar

Plaquemax® (oprelvecina) deve ser reconstituído assepticamente com 1 mL de água para injeção (sem conservantes). A solução reconstituída de Plaquemax® (oprelvecina) é límpida, incolor, isotônica com pH 7,0 e contém 5 mg/mL de oprelvecina. O frasco de dose-única não deve ser reutilizado. Qualquer porção não utilizada da solução reconstituída de Plaquemax® (oprelvecina) deve ser descartada.

Durante a reconstituição, a água para injeção deve ser direcionada à parede do frasco e o conteúdo deve ser agitado suavemente.

Agitação vigorosa ou excessiva deve ser evitada.

Os medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente para material particulado e alteração na cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Se houver material particulado ou alteração na cor, o produto não deve ser utilizado.

A solução reconstituída de Plaquemax® (oprelvecina) deve ser utilizada imediatamente após a reconstituição.

Não congelar ou agitar a solução reconstituída.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De acordo com a literatura, exceto os eventos decorrentes da doença maligna ou quimioterapia citotóxica, a maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve a moderada e reversível após interrupção do tratamento com oprelvecina.

No experimento de tolerância, ocorreram 3 casos de retirada do produto, incluindo 2 casos no grupo de dose de 50 mcg/kg de oprelvecina com uma arritmia (fibrilação atrial rápida) e o outro com dores nas articulações e musculares de grau III, e um caso no grupo de dose de 75 mcg/kg de oprelvecina com dor no peito intolerável e dor na pele de grau II. Portanto, cuidados devem ser tomados na dose em uso clínico

Em geral, a incidência e o tipo de reações adversas foram semelhantes entre os grupos de oprelvecina 50 mcg/kg e placebo. As seguintes reações adversas, ocorrendo em ≥ 10% dos pacientes, foram observadas em igual ou maior frequência que em pacientes tratados com placebo: astenia, dor, calafrios, dor abdominal, infecção, anorexia, constipação, dispepsia, equimose, mialgia, dor óssea, nervosismo e alopecia. Reações adversas selecionadas que ocorreram em pacientes tratados com oprelvecina são:

Corpo como um todo

Edema, febre neutropênica, dor de cabeça e febre.

Sistema cardiovascular

Taquicardia, vasodilatação, palpitações, desmaios e fibrilação/flutter atrial.

Sistema digestivo

Náusea/vômitos, mucosite, diarréia e candidíase oral

Sistema nervoso

Tontura e insônia.

Sistema respiratório

Dispneia, rinite, aumento da tosse, faringite e derrame pleural.

Outros

Erupção cutânea, congestão conjuntival e visão embaçada.

As seguintes reações adversas também ocorreram mais frequentemente em pacientes com câncer recebendo oprelvecina que naqueles recebendo placebo: ambliopia, parestesia, desidratação, descoloração da pele, dermatite esfoliativa e hemorragia ocular; não se estabeleceu uma associação estatisticamente significativa de oprelvecina com esses eventos. Exceto pela maior incidência de astenia grave em pacientes tratados com oprelvecina (10 [14%] em pacientes tratados com oprelvecina *versus* 2 [3%] em pacientes do grupo placebo), a incidência de reações adversas graves ou fatais foi comparável nos grupos tratados com oprelvecina e placebo.

Dois pacientes com câncer tratados com oprelvecina sofreram morte súbita, que o investigador considerou possível ou provavelmente relacionada à oprelvecina. Ambas as mortes ocorreram em pacientes com hipocalêmia grave (< 3,0 mEq/L) que haviam recebido doses altas de ifosfamida e estavam recebendo doses diárias de um diurético. A relação entre essas mortes e oprelvecina não é clara.

A anormalidade laboratorial mais comumente relatada em pacientes de estudos clínicos foi uma diminuição na concentração de hemoglobina predominantemente como resultado da expansão do volume plasmático. O aumento no volume plasmático está também associado a uma diminuição na concentração sérica de albumina e de várias outras proteínas (por exemplo, transferrina e gamaglobulinas). Uma diminuição paralela no cálcio sem efeitos clínicos foi documentada.

Após injeções subcutâneas diárias, o tratamento com oprelvecina resultou em aumento de duas vezes no fibrinogênio plasmático. Outras proteínas de fase aguda também aumentaram. Esses níveis de proteínas voltaram ao normal após o tratamento com oprelvecina ter sido interrompido. As concentrações do fator de Von Willebrand (vWF), com configuração de multímeros normal, aumentaram em pacientes saudáveis recebendo oprelvecina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

De acordo com a literatura, doses de oprelvecina acima de 50 mcg/kg podem estar associadas a um aumento na incidência de eventos cardiovasculares em pacientes adultos. Se uma superdose de oprelvecina for administrada, o uso do produto deve ser interrompido e o paciente deve ser observado atentamente quanto à presença de sinais de toxicidade. A reinserção do tratamento com PLAQUEMAX deve ser baseada em fatores individuais do paciente (por exemplo, evidência de toxicidade e necessidade contínua de tratamento).

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

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.0646.0175

Farm. Resp.: Geisa Acetto Cavalari - CRF-SP Nº 33.509

Importado e Embalado por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras
Taboão da Serra – SP
CNPJ: 61.282.661/0001-41
Indústria Brasileira

Fabricado por:



Xiamen Amoytop Biotech Co., Ltd.
Xiamen, Fujian, China

[®] Marca Registrada

SAC Bergamo
0800-0113653
www.laboratoriobergamo.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (11/06/2014).



PLA_PO_VPS_01-1

Histórico de Alteração da Bula

Data da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/06/2014	Versão Atual	10463- PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens de bula foram alterados para a devida adequação à RDC 47/09.	VP e VPS	5 MG PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC