

ARANESP®

(alfadarbepoetina)

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Solução injetável em uma seringa preenchida.

25 µg/ml, 40 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml ou 500 µg/ml

ARANESP®
alfadarbepoetina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável em uma seringa preenchida.

ARANESP contém 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.

USO SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 10 µg contém:

alfadarbepoetina 10 µg em 0,4 ml (25 µg/ml)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Cada seringa preenchida de 0,4 ml contém 1,52 mg de sódio.

Cada seringa preenchida de 20 µg contém:

alfadarbepoetina 20 µg em 0,5 ml (40 µg/ml)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Cada seringa preenchida de 0,5 ml contém 1,90 mg de sódio.

Cada seringa preenchida de 30 µg contém:

alfadarbepoetina 30 µg em 0,3 ml (100 µg/ml)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

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

Cada seringa preenchida de 40 µg contém:

alfadarbepoetina 40 µg em 0,4 ml (100 µg/ml)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Cada seringa preenchida de 0,4 ml contém 1,52 mg de sódio.

Cada seringa preenchida de 50 µg contém:

alfadarbepoetina 50 µg em 0,5 ml (100 µg/ml)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Cada seringa preenchida de 0,5 ml contém 1,90 mg de sódio.

Cada seringa preenchida de 60 µg contém:

alfadarbepoetina 60 µg em 0,3 ml (200 µg/ml)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

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

Cada seringa preenchida de 80 µg contém:

alfadarbepoetina 80 µg em 0,4 ml (200 µg/ml)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Cada seringa preenchida de 0,4 ml contém 1,52 mg de sódio.

Cada seringa preenchida de 100 µg contém:

alfadarbepoetina 100 µg em 0,5 ml (200 µg/ml)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Cada seringa preenchida de 0,5 ml contém 1,90 mg de sódio.

Cada seringa preenchida de 150 µg contém:

alfadarbepoetina 150 µg em 0,3 ml (500 µg/ml)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

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

Cada seringa preenchida de 300 µg contém:

alfadarbepoetina 300 µg em 0,6 ml (500 µg/ml)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

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

Cada seringa preenchida de 500 µg contém:
 alfadarbepoetina 500 µg em 1,0 ml (500 µg/ml)
 Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.
 Cada seringa preenchida de 1,0 ml contém 3,79 mg de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crônica (IRC) em pacientes adultos e pediátricos.

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.

Dados clínicos

Pacientes com insuficiência renal crônica - A segurança e eficácia de ARANESP foram avaliadas em estudos clínicos. Um resumo dos dados de eficácia de estudos clínicos de alfadarbepoetina com pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Sumário dos dados de eficácia de estudos clínicos de alfadarbepoetina com pacientes com insuficiência renal crônica (IRC)

Desenho do estudo e tipo de controle; Número de sujeitos randomizados	Características dos sujeitos	Desfecho(s) de eficácia	Sumário dos resultados de eficácia
Dose semanal			
Estudo 1 Fase 2, randomizado, aberto, grupos paralelos alfadarbepoetina (n = 91) r-HuEPO (n = 31)	Sujeitos adultos (idade ≥ 18 anos) com IRC, submetidos à diálise, Hb ≤ 10 g/dl, sem tratamento prévio com eritropoetina recombinante humana (r-HuEPO) dentro de 12 semanas antes da primeira dose do medicamento em estudo.	Proporção de sujeitos que atingiu o alvo de hemoglobina (Hb) definido como um aumento de Hb ≥ 1,0 g/dl em relação ao basal e uma concentração de Hb ≥ 11,0 g/dl em 20 semanas de tratamento.	A proporção de sujeitos que atingiu o alvo de Hb foi de 0,72 (IC 95%: 0,62; 0,81) no grupo alfadarbepoetina e 0,84 (IC 95%: 0,66, 0,95) no grupo r-HuEPO. O aumento significativo da Hb ao longo das 4 semanas iniciais de tratamento com alfadarbepoetina foi de 1,10 g/dl (IC 95%: 0,82; 1,37) e de 1,33 g/dl (IC 95%: 0,91; 1,74) no grupo r-HuEPO.
Estudo 2 Fase 2, randomizado, aberto, grupos paralelos alfadarbepoetina (n = 129) r-HuEPO (n = 37)	Sujeitos adultos (idade > 18 anos) com IRC, não submetidos à diálise, Hb < 11 g/dl, depuração de creatinina < 30 ml/min, sem tratamento prévio com r-HuEPO dentro de 12 semanas antes da primeira dose do medicamento em estudo.	Proporção de sujeitos que atingiu uma resposta de hemoglobina definida como um aumento da Hb ≥ 1,0 g/dl em relação ao basal e uma concentração de Hb ≥ 11,0 g/dl em 24 semanas de tratamento.	A proporção de sujeitos que atingiu uma resposta Hb foi semelhante ao Estudo 1. O alvo de Hb foi atingido por 0,93 (IC 95%: 0,87; 0,97) no grupo alfadarbepoetina e 0,92, (IC 95%: 0,78; 0,98) no grupo r-HuEPO. O aumento significativo da Hb ao longo das 4 semanas iniciais do grupo de tratamento com alfadarbepoetina foi de 1,38 g/dl (IC 95%: 1,21; 1,55) e de 1,40 g/dl (IC 95%: 1,07; 1,72) no grupo r-HuEPO.
Dose quinzenal			
Estudo 3 Fase 2, aberto, braço único alfadarbepoetina	Sujeitos adultos (idade > 18 anos) com IRC, não submetidos à diálise com anemia (Hb < 11 g/dl); sem tratamento prévio com r-HuEPO dentro de 12 semanas antes de ser	Proporção de sujeitos que atingiu uma concentração de hemoglobina de 11,0 a 13,0 g/dl (variação alvo de Hb) ao receber alfadarbepoetina uma vez a cada 2 semanas	A variação alvo de Hb foi atingida por 85% dos sujeitos (IC 95%: 77%, 93%).

(n = 75)	envolvido no estudo.	durante 24 semanas de tratamento.	
Conversão a partir de outras Eritropoetinas Recombinantes			
Estudo 4 Fase 3, randomizado, duplo cego, não inferioridade alfadarbepoetina (n = 169) r-HuEPO (n = 338)	Sujeitos adultos (idade > 18 anos) com insuficiência renal crônica, submetido à hemodiálise (IRC-5D), Hb 9 a 12,5 g/dl, tratamento estável com r-HuEPO administrado 3 vezes por semana por pelo menos 8 semanas antes da primeira dose do medicamento em estudo.	Mudança na concentração de hemoglobina entre o período inicial basal/de triagem e o período de avaliação.	A diferença na alteração média na Hb a partir do basal para o período de avaliação entre os dois grupos de tratamento foi de 0,13 g/dl (IC 95%: -0,08; 0,33 g/dl). Este resultado demonstra que a alfadarbepoetina foi similar à r-HuEPO.
Estudo 5 Fase 3, randomizado, duplo cego, não inferioridade alfadarbepoetina (n = 347) r-HuEPO (n = 175)	Sujeitos adultos (idade ≥ 18 anos) com IRC submetidos à hemodiálise ou à diálise peritoneal durante pelo menos 6 meses, Hb 9,5 a 12,5 g/dl, ferritina sérica > 100 µg/l, tratamento estável com r-HuEPO intravenosa (IV) ou subcutânea (SC) durante 3 meses antes da primeira dose do medicamento em estudo.	Mudança na concentração de hemoglobina entre o período inicial basal/de triagem e o período de avaliação.	A diferença na alteração média na Hb a partir do basal para o período de avaliação entre os dois grupos de tratamento foi de 0,03 g/dl (IC 95%: -0,16; 0,21 g/dl). Este resultado demonstra que a alfadarbepoetina foi similar à r-HuEPO.
Estudo 6 Fase 3, randomizado, aberto, não inferioridade alfadarbepoetina (n = 82) r-HuEPO (n = 42)	Sujeitos pediátricos (idade de 1 a 18 anos) com IRC ou IRC-5, submetidos ou não à diálise, tratamento estável com r-HuEPO por pelo menos 8 semanas antes da primeira dose do medicamento em estudo, duas concentrações de Hb entre 9,5 e 12,5 g/dl.	Mudança na concentração de hemoglobina entre o período inicial basal/de triagem e o período de avaliação.	A diferença na alteração média da Hb a partir do basal para o período de avaliação entre os dois grupos de tratamento foi de 0,31 g/dl (IC 95%: -0,45; 1,07 g/dl).
Outros estudos			
Estudo 7 Fase 3, randomizado, duplo cego, não inferioridade alfadarbepoetina uma vez a cada 2 semanas (n = 154) alfadarbepoetina uma vez por semana (n = 154)	Sujeitos adultos (idade ≥ 18 anos), submetidos à hemodiálise com doses estáveis de r-HuEPO 1, 2 ou 3 vezes por semana por pelo menos 8 semanas, Hb média inicial basal/de triagem de 10,0 a 13,0 g/dl.	Comparação entre a dose de uma vez por semana e a dose de uma vez a cada 2 semanas de alfadarbepoetina, da alteração da concentração de Hb entre a média do período inicial basal/de triagem e a média do período de avaliação (semanas 25 a 30).	A diferença na alteração média da concentração de Hb do período inicial basal/de triagem para o período de avaliação entre os grupos de tratamento de dose de uma vez por semana e de dose de uma vez a cada 2 semanas foi de -0,23 g/dl (IC 95%: -0,49; 0,04 g/dl), quando ajustado para co-variáveis.
Estudo 8 Fase 3, braço único, aberto alfadarbepoetina uma vez a cada 2 semanas (n = 703)	Sujeitos adultos (idade ≥ 18 anos) com IRC-5, submetido à hemodiálise ou à diálise peritoneal por pelo menos 3 meses, Hb 9,5 a 12,5 g/dl, terapia com r-HuEPO (IV ou SC) por 3 meses antes da primeira dose do medicamento em estudo.	Dose e frequência de administração da alfadarbepoetina, variáveis laboratoriais, sinais vitais, alterações na concentração de Hb, incidência de transfusões de glóbulos vermelhos, formação de anticorpos à alfadarbepoetina.	Hb foi bem controlada dentro do intervalo alvo de 9,0 a 13,0 g/dl e a concentração média de Hb foi mantida em um nível estável em relação ao basal por até 52 semanas de tratamento com a alfadarbepoetina. No geral, 74,6% dos sujeitos estavam dentro da sua faixa-alvo na semana 52 do estudo. A dose média foi de 30 mcg, e aproximadamente 22% dos indivíduos não apresentaram alterações da dose.
Estudo TREAT Fase 3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo alfadarbepoetina (n=2012) Placebo (n=2026)	Sujeitos adultos (idade ≥ 18 anos), com IRC e diabetes mellitus tipo 2, Hb ≤ 11,0 g/dl, nenhum transplante renal prévio, sem hipertensão não controlada, nenhum agente estimulante da eritropoiese ou história de eventos cardiovasculares nas 12 semanas prévias à randomização. Os sujeitos receberam tratamento com alfadarbepoetina até os níveis de hemoglobina pretendidos de 13 g/dl ou placebo (com terapia de resgate com alfadarbepoetina com hemoglobina inferior a 9 g/dl).	Desfecho cardiovascular composto: tempo para o primeiro evento composto confirmado, compreendendo a mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares, incluindo isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC) com alfa total de 0,048. Desfecho renal composto: tempo para IRC-5 ou mortalidade por todas as causas com alfa total de 0,002.	O estudo não atendeu o objetivo primário de demonstrar uma redução no risco de mortalidade por todas as causas ou de morbidade cardiovascular (alfadarbepoetina vs placebo; RR 1,05, IC 95% (0,94, 1,17)), ou de mortalidade por todas as causas ou IRC-5 (alfadarbepoetina vs placebo; RR 1,06, IC 95% (0,95, 1,19)). A análise dos componentes individuais dos desfechos compostos mostrou o seguinte RR (IC 95%): mortalidade por todas as causas 1,05 (0,92; 1,21), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) 0,89 (0,74; 1,08), infarto do miocárdio (IM) 0,96 (0,75; 1,23),

			acidente vascular cerebral 1,92 (1,38; 2,68), isquemia miocárdica 0,84 (0,55; 1,27), IRC-5 1,02 (0,87; 1,18).
--	--	--	---

Pacientes com IRC apresentaram riscos maiores de morte e eventos cardiovasculares sérios quando receberam Agentes Estimulantes da Eritropoiese (AEEs) até os níveis pretendidos maiores *versus* menores níveis de hemoglobina 13,5 g/dl (8,4 mmol/l) *versus* 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) *versus* 10 g/dl (6,2 mmol/l). Vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”, para o intervalo alvo de hemoglobina recomendado.

Pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia - A segurança e eficácia de ARANESP foram avaliadas em estudos clínicos. Estudos clínicos demonstraram que a alfadarbepoetina apresenta 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.

Um resumo dos dados de eficácia de estudos clínicos de alfadarbepoetina em pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 – Sumário dos dados de eficácia de estudos clínicos de alfadarbepoetina em pacientes com câncer

Desenho do estudo e tipo de controle; Número de sujeitos randomizados	Características dos sujeitos	Desfecho(s) de eficácia	Sumário dos resultados de eficácia
Estudo 1 Fase 3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo Randomizados e recebendo pelo menos 1 dose do medicamento sob investigação: alfadarbepoetina (n = 156) Placebo (n = 158) Analisados para o desfecho primário: alfadarbepoetina (n = 148) Placebo (n = 149)	Sujeitos adultos com anemia ($Hb \leq 11,0$ g/dl) e câncer de pulmão (células pequenas e não-pequenas) recebendo pelo menos 6 ciclos adicionais de quimioterapia contendo platina.	Proporção de sujeitos que recebem transfusão de células vermelhas do sangue da semana 5 até a fase final de tratamento.	Alfadarbepoetina reduziu a proporção de Kaplan-Meier (K-M) de sujeitos recebendo transfusões de glóbulos vermelhos a partir da semana 5 até a fase final do tratamento de 51% (IC 95%: 43%, 60%) no grupo placebo para 21% (IC 95%: 15%, 28%) no grupo alfadarbepoetina, uma diferença de -24% (IC 95%: -13%, -35%, $p < 0,001$).
Estudo 2 Fase 3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo Randomizados e recebendo pelo menos 1 dose do medicamento sob investigação: alfadarbepoetina (n = 174) Placebo (n = 170)	Sujeitos adultos com anemia ($Hb \leq 11,0$ g/dl) e malignidades linfoproliferativas (excluindo linfoma de Burkitt ou linfoma linfoblástico) submetidos à quimioterapia de múltiplos ciclos.	A proporção de sujeitos que atingiu uma resposta de Hb (aumento da $Hb \geq 2,0$ g/dl sobre o valor basal na ausência de transfusões de glóbulos vermelhos nos 28 dias antes da coleta de amostras laboratoriais) na fase final de tratamento.	A alfadarbepoetina aumentou a proporção estimada de K-M de sujeitos que atingiram uma resposta de Hb de 16% (IC 95%: 10%, 22%) no grupo placebo para 58% (IC 95%: 50%, 65%) no grupo alfadarbepoetina, uma diferença de 41% (IC 95%: 31%, 50%; $p < 0,001$).
Estudo 3 Fase 3, randomizado, duplo cego, duplo simulado, ativo controlado, não inferioridade Randomizados e recebendo pelo menos 1 dose do medicamento sob investigação: alfadarbepoetina 500 µg uma vez a cada 3 semanas (n = 353) alfadarbepoetina 2,25 µg/kg uma vez por semana (n = 352) Analisados para o desfecho primário: alfadarbepoetina uma vez a cada 3 semanas (n = 335) alfadarbepoetina uma vez por semana (n = 337)	Sujeitos adultos com anemia ($Hb < 11,0$ g/dl) e malignidades não mieloides recebendo pelo menos 12 semanas adicionais de quimioterapia de múltiplos ciclos.	Incidência de pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos da semana 5 (dia 29) até a fase final de tratamento.	A porcentagem de K-M de sujeitos que foram transfundidos da semana 5 até a fase final de tratamento foi de 27% (IC 95%: 22%, 32%) no grupo 500 µg uma vez a cada 3 semanas e 34% (IC 95%: 29%, 39%) no grupo 2,25 µg/kg uma vez por semana, uma diferença de 6,7% (IC 95%: -13,8; 0,4). Foi demonstrada a não inferioridade de alfadarbepoetina 500 µg administrada uma vez a cada 3 semanas comparada a alfadarbepoetina 2,25 µg/kg administrada uma vez por semana.
Estudo 4	Sujeitos adultos com	Desfechos co-primários com	A alfadarbepoetina efetivamente

<p>Fase 3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo</p> <p>Randomizados e recebendo pelo menos 1 dose de quimioterapia e do medicamento sob investigação e analisados para o desfecho de sobrevida:</p> <p>alfadarbepoetina (n = 298)</p> <p>Placebo (n = 298)</p> <p>Analisados para o desfecho primário de Hb:</p> <p>alfadarbepoetina (n = 290)</p> <p>Placebo (n = 291)</p>	<p>anemia ($Hb \geq 9$ g/dl e ≤ 13 g/dl), previamente não tratados com câncer de pulmão de células pequenas em estágio avançado, com pelo menos 6 ciclos planejados de quimioterapia com platina e etoposídeo.</p>	<p>alteração da concentração de Hb do basal até ao final do período de tratamento de quimioterapia e testado primeiro e o tempo de sobrevida testado em segundo apenas se a variação média da concentração de Hb no desfecho fosse $< 0,0463$.</p>	<p>diminuiu a redução da concentração de Hb em relação ao placebo. A diferença média na Hb foi de -1,13 g/dl (IC 95%: -1,36; -0,91) no grupo alfadarbepoetina e -1,98 g/dl (IC 95%: 2,20; -1,76) no grupo placebo, a diferença média foi de 0,84 g/dl (IC 95%: 0,53 g/dl, 1,15 g/dl; $p < 0,001$).</p> <p>O tempo médio de sobrevida foi de 40 semanas, em ambos os braços, com uma relação de riscos para a sobrevida global de 0,93 (IC 95%: 0,78; 1,11).</p>
<p>Estudo 5</p> <p>Fase 3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo</p> <p>Randomizados e recebendo pelo menos 1 dose do medicamento sob investigação:</p> <p>alfadarbepoetina (n = 193)</p> <p>Placebo (n = 193)</p> <p>Analisados para o desfecho primário:</p> <p>alfadarbepoetina (n = 181)</p> <p>Placebo (n = 185)</p>	<p>Sujeitos adultos com anemia ($Hb < 11,0$ g/dl) e malignidades não mieloides recebendo pelo menos 12 semanas adicionais de quimioterapia de múltiplos ciclos.</p>	<p>Incidência de transfusão de glóbulos vermelhos da semana 5 (dia 29) até a fase final de tratamento.</p>	<p>A alfadarbepoetina reduziu a porcentagem de K-M de sujeitos que receberam transfusão de glóbulos vermelhos da semana 5 até a fase final de tratamento de 41% (IC 95%: 34, 49) no grupo placebo para 24% (IC 95%: 18, 30) no grupo alfadarbepoetina, uma diferença de -16,3 (-25,9; -6,6) ($p < 0,001$).</p>

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 tumoral foram examinadas em cinco grandes estudos controlados envolvendo um total de 2833 pacientes, dos quais quatro eram estudos duplo-cegos, controlados com placebo e um era um estudo aberto. Dois dos estudos recrutaram pacientes que estavam sendo tratados com quimioterapia. A concentração alvo de hemoglobina nos dois estudos era > 13 g/dl; nos três estudos restantes, ela era de 12-14 g/dl. No estudo aberto, não houve diferença na sobrevida geral entre os pacientes tratados com eritropoietina humana recombinante e controles. Nos quatro estudos controlados com placebo, as relações de risco para a sobrevida geral 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 geral 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.

Uma revisão sistemática também foi realizada envolvendo mais de 9000 pacientes com câncer participando em 57 estudos clínicos. A meta-análise dos dados da sobrevida geral produziu uma estimativa pontual de relação de risco de 1,08 a favor dos controles (IC 95%: 0,99, 1,18; 42 estudos e 8167 pacientes).

Um aumento do risco relativo de eventos tromboembólicos (RR 1,67, IC 95%: 1,35, 2,06, 35 estudos e 6769 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, radio, quimio-radio, ou nenhuma terapia) participando em 53 estudos clínicos controlados envolvendo diversas epoetinas. A meta-análise dos dados da sobrevida geral produziu uma estimativa pontual de relação de risco de 1,06 a favor dos controles (IC 95%: 1,00, 1,12; 53 estudos e 13933 pacientes) e para os pacientes com câncer tratados com quimioterapia, a relação de risco da sobrevida geral foi de 1,04 (IC 95%: 0,97, 1,11; 38 estudos e 10.441 pacientes). As meta-análises 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.

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. A produção de eritropoietina endógena é prejudicada em pacientes com insuficiência renal crônica e a principal causa de sua anemia é devida à deficiência de eritropoietina. 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.

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 alfadarbepoetina apresenta uma meia-vida terminal mais prolongada do que o r-HuEPO e, conseqüentemente, uma maior atividade *in vivo*. Apesar dessas alterações moleculares, a alfadarbepoetina retém uma especificidade muito estreita com o receptor da eritropoietina.

Propriedades farmacocinéticas

Devido ao seu elevado teor de carboidratos, o nível de alfadarbepoetina 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 alfadarbepoetina seja administrada menos frequentemente para atingir a mesma resposta biológica.

Pacientes com insuficiência renal crônica - A farmacocinética da alfadarbepoetina tem sido estudada clinicamente em pacientes com insuficiência renal crônica após a administração intravenosa e subcutânea. A meia-vida terminal da alfadarbepoetina é de 21 horas (DP 7,5) quando administrada por via intravenosa. A depuração da alfadarbepoetina é de 1,9 ml/hr/kg (DP 0,56) e o volume de distribuição (V_{ss}) é aproximadamente igual ao volume plasmático (50 ml/kg). A biodisponibilidade é de 37% com administração subcutânea. Após a administração mensal de alfadarbepoetina, em doses subcutâneas variando de 0,6 a 2,1 µg/kg, a meia-vida terminal foi de 73 horas (DP 24). A meia-vida terminal mais prolongada da alfadarbepoetina administrada por via subcutânea em comparação com a administração intravenosa é devida à cinética da absorção subcutânea. Em estudos clínicos, foi observado acúmulo mínimo com qualquer via de administração. Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a depuração renal é mínima (até 2% da depuração total), e não afeta a meia-vida sérica.

Dados de 809 pacientes tratados com ARANESP em estudos clínicos europeus foram analisados a fim de avaliar a dose necessária para manter a hemoglobina; não foi observada diferença entre a dose semanal média administrada pelas vias intravenosa ou subcutânea.

A avaliação da farmacocinética da alfadarbepoetina em pacientes pediátricos (3 a 16 anos) com IRC que estavam recebendo ou não recebendo diálise determinou os perfis farmacocinéticos para períodos de amostragem de até 1 semana (168 horas) depois de uma dose única subcutânea ou intravenosa. Em comparação com os dados farmacocinéticos de adultos com IRC onde a mesma duração da amostragem foi utilizada, a comparação mostrou que a farmacocinética da alfadarbepoetina foi semelhante para pacientes adultos e pediátricos com IRC. Após a administração intravenosa, foi observada uma diferença aproximada de 25% entre pacientes pediátricos e adultos na área sob a curva do tempo 0 ao infinito ($AUC[0-\infty]$); no entanto, essa diferença foi inferior à variação de 2 vezes na $AUC(0-\infty)$ observada nos pacientes pediátricos. A $AUC(0-\infty)$ foi semelhante entre pacientes adultos e pediátricos com IRC após a administração subcutânea. A meia-vida também foi semelhante entre pacientes adultos e pediátricos com IRC após a administração tanto intravenosa quanto subcutânea.

Pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia - Após a administração subcutânea de 2,25 µg/kg em pacientes adultos com câncer, uma concentração média de pico de 10,6 ng/ml (DP 5,9) de alfadarbepoetina 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 a 8 µg/kg por semana e 3 a 9 µg/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 µg/kg de alfadarbepoetina 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 alfadarbepoetina, r-HuEPO ou a quaisquer dos excipientes.

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 alfacarbepoetina 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.

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. Nos estudos clínicos de ARANESP, aproximadamente 40% dos pacientes com IRC iniciaram ou intensificaram a terapia com antihipertensivos durante a fase inicial do tratamento. Casos de hipertensão grave, incluindo crise hipertensiva, encefalopatia hipertensiva e convulsões foram observados em pacientes com IRC tratados com ARANESP.

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 antieritropoetina.

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 antieritropoetina tem sido relatada em associação com AEEs, incluindo o ARANESP. Isso foi predominantemente relatado em pacientes com IRC tratados por via subcutânea. Esses anticorpos apresentaram reação cruzada com todas as proteínas eritropoiéticas, e os pacientes com suspeita ou confirmação de anticorpos neutralizantes à eritropoetina não devem ser trocados para ARANESP (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). ARANESP deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam APSV seguida do tratamento com ARANESP ou outro medicamento a base de proteína de eritropoetina.

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 antieritropoetina. 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.

Pacientes com insuficiência renal crônica

Em pacientes com insuficiência renal crônica, a manutenção da concentração de hemoglobina não deve exceder o limite máximo da concentração-alvo de hemoglobina recomendada na seção 8. Em estudos clínicos, um aumento do risco de morte, eventos cardiovasculares sérios ou cerebrovasculares incluindo acidente vascular cerebral, e trombose no acesso vascular foram observados quando AEEs foram administrados a fim de alcançar um valor de hemoglobina maior do que 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Estudos clínicos controlados não mostraram benefícios significativos atribuíveis à administração de epoetinas quando a concentração de hemoglobina aumenta além do nível necessário para controlar os sintomas da anemia e evitar a transfusão de sangue.

A terapia suplementar de ferro é recomendada para todos os pacientes com valores de ferritina sérica abaixo de 100 µg/l ou cuja saturação de transferrina for abaixo de 20%.

Os níveis de potássio sérico devem ser monitorados regularmente durante a terapia com ARANESP. A elevação do nível de potássio foi relatada em poucos pacientes tratados com ARANESP, embora a causalidade não tenha sido estabelecida. Se um nível elevado ou crescente de potássio for observado, então, deve-se considerar a interrupção da administração de ARANESP até que o nível tenha sido corrigido.

Manejo da Diálise - Os pacientes podem requerer ajustes nas prescrições de diálise após o início de ARANESP. Os pacientes em tratamento com ARANESP podem requerer aumento na anticoagulação com heparina para prevenir coágulos do circuito extracorporeal durante a hemodiálise.

Pacientes com câncer

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 12-14 g/dl (7,5-8,7 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.

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 na seção 8 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.

As mulheres que engravidarem durante o tratamento com ARANESP devem ser incentivadas a ligar para 0800-0113653 diretamente ou através do seu médico.

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.

As mulheres que estejam amamentando durante o tratamento com ARANESP devem ser incentivadas a ligar para 0800-0113653 diretamente ou através do seu médico.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os resultados clínicos obtidos até o momento não indicam qualquer interação de alfadarbepoetina 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.

Para o propósito de uso ambulatorial, ARANESP pode ser removido da armazenagem uma vez por um período único máximo de sete dias em temperatura ambiente (até 25°C). Uma vez que uma seringa foi removida do refrigerador e atingiu a temperatura ambiente (até 25°C), ela deve ser utilizada dentro de 7 dias ou descartada.

Prazo de validade - 2 anos.

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 da anemia sintomática em pacientes adultos e pediátricos com insuficiência renal crônica - 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. ARANESP deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa a fim de aumentar a hemoglobina para não mais do que 12 g/dl (7,5 mmol/l). O uso subcutâneo é preferível em pacientes que não estejam sendo submetidos à hemodiálise a fim de evitar a punção de veias periféricas.

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 o ajuste apropriado da dose quando os valores da hemoglobina que excedam 12 g/dl (7,5 mmol/l) forem observados. Um aumento da hemoglobina de mais de 2 g/dl (1,25 mmol/l) durante um período de quatro semanas deve ser evitado. Caso isso ocorra, deve-se fazer o ajuste apropriado da dose da forma indicada.

O tratamento com ARANESP é dividido em dois estágios, as fase de correção e de manutenção. As orientações são fornecidas separadamente para pacientes adultos e pediátricos.

Pacientes adultos com insuficiência renal crônica - Fase de correção - A dose inicial por administração subcutânea ou intravenosa é de 0,45 µg/kg de peso corporal, como uma injeção única semanal. Alternativamente, em pacientes que não estejam em diálise, uma dose inicial de 0,75 µg/kg pode ser administrada por via subcutânea como uma injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina for inadequado (menos de 1 g/dl (0,6 mmol/l) em quatro semanas) aumente a dose em aproximadamente 25%. Aumentos da dose não devem ser feitos com frequência maior do que uma vez a cada quatro semanas.

Se o aumento da hemoglobina for maior do que 2 g/dl (1,25 mmol/l) em quatro semanas, reduza a dose em aproximadamente 25%. Se a hemoglobina ultrapassar 12 g/dl (7,5 mmol/l), deve-se considerar uma redução da dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 25%. Se depois de uma redução da dose, a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deve ser suspensa temporariamente até que a hemoglobina comece a diminuir, ponto em que a terapia deve ser reiniciada com dose aproximadamente 25% menor do que a dose anterior.

A hemoglobina deve ser medida a cada uma ou duas semanas até que esteja estável. A partir daí, a hemoglobina pode ser medida em intervalos mais prolongados.

Fase de manutenção - Na fase de manutenção, ARANESP pode continuar a ser administrado como uma injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Pacientes submetidos à diálise que mudam da dosagem uma vez por semana para uma dosagem em semanas alternadas com ARANESP devem receber inicialmente uma dose equivalente a duas vezes a dose semanal anterior. Em pacientes que não estejam sendo submetidos à diálise, uma vez que a hemoglobina alvo tenha sido atingida com uma dosagem de uma vez a cada duas semanas, ARANESP pode ser administrado por via subcutânea uma vez por mês utilizando uma dose inicial igual a duas vezes a dose anterior uma vez a cada duas semanas.

A dosagem deve ser titulada conforme o necessário para manter o valor alvo de hemoglobina.

Se um ajuste da dose for necessário para manter a hemoglobina no nível desejado, recomenda-se que a dose seja ajustada em aproximadamente 25%.

Se o aumento da hemoglobina for maior do que 2 g/dl (1,25 mmol/l) em quatro semanas, reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo da taxa de aumento. Se a hemoglobina ultrapassar 12 g/dl (7,5 mmol/l), deve-se considerar uma redução da dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 25%. Se depois de uma redução da dose, a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deve ser suspensa temporariamente até que a hemoglobina comece a diminuir, ponto em que a terapia deve ser reiniciada com dose aproximadamente 25% menor do que a dose anterior.

Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente a fim de garantir que a menor dose aprovada de ARANESP seja utilizada para proporcionar o controle adequado dos sintomas da anemia.

Depois de qualquer ajuste da dose ou do esquema, a hemoglobina deve ser monitorada a cada uma ou duas semanas. Mudanças de dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com frequência maior do que uma vez a cada duas semanas.

Quando a via de administração for mudada, a mesma dose deve ser utilizada e a hemoglobina deve ser monitorada a cada uma ou duas semanas de forma que possam ser feitos ajustes apropriados da dose a fim de manter a hemoglobina no nível desejado.

Estudos clínicos demonstraram que pacientes adultos tratados com r-HuEPO uma, duas ou três vezes por semana podem mudar para ARANESP uma vez por semana ou uma vez em semanas alternadas. A dose semanal inicial de ARANESP ($\mu\text{g/semana}$) pode ser determinada dividindo-se a dose semanal total de r-HuEPO (UI/semana) por 200. A dose inicial de ARANESP em semanas alternadas ($\mu\text{g/semana}$ alternada) pode ser determinada dividindo-se a dose cumulativa total de r-HuEPO administrada durante um período de duas semanas por 200. Devido à variabilidade individual, espera-se a titulação para doses terapêuticas mais adequadas para pacientes individuais. Ao substituir ARANESP por r-HuEPO, a hemoglobina deve ser monitorada a cada uma ou duas semanas e a mesma via de administração deve ser utilizada.

População pediátrica com insuficiência renal crônica - O tratamento de pacientes pediátricos com menos de 1 ano de idade não foi estudado.

Fase de correção - Para pacientes ≥ 11 anos de idade, a dose inicial por administração subcutânea ou intravenosa é de $0,45 \mu\text{g/kg}$ de peso corporal, como uma injeção única semanal. Alternativamente, em pacientes que não estejam em diálise, uma dose inicial de $0,75 \mu\text{g/kg}$ pode ser administrada subcutaneamente como uma injeção única a cada duas semanas. Se o aumento da hemoglobina for inadequado (menos de 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) em quatro semanas) aumente a dose em aproximadamente 25%. Aumentos da dose não devem ser feitos com frequência maior do que uma vez a cada quatro semanas.

Se o aumento da hemoglobina for maior do que 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) em quatro semanas, reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo da taxa de aumento. Se a hemoglobina ultrapassar 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deve-se considerar uma redução da dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 25%. Se depois de uma redução da dose, a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deve ser suspensa temporariamente até que a hemoglobina comece a diminuir, ponto em que a terapia deve ser reiniciada com dose aproximadamente 25% menor do que a dose anterior.

A hemoglobina deve ser medida a cada uma ou duas semanas até que esteja estável. A partir daí, a hemoglobina pode ser medida em intervalos mais prolongados.

Não há disponibilidade de orientações com relação à correção da hemoglobina para pacientes pediátricos de 1 a 10 anos de idade.

Fase de manutenção - Para pacientes pediátricos ≥ 11 anos de idade, na fase de manutenção, ARANESP pode continuar a ser administrado como uma injeção única uma vez por semana ou uma vez a cada duas semanas. Pacientes submetidos à diálise que mudam da dosagem uma vez por semana para uma dosagem em semanas alternadas com ARANESP devem receber inicialmente uma dose equivalente a duas vezes a dose semanal anterior. Em pacientes que não são submetidos à diálise, uma vez que a hemoglobina alvo tenha sido atingida com uma dosagem de uma vez a cada duas semanas, ARANESP pode ser administrado subcutaneamente uma vez por mês utilizando uma dose inicial igual a duas vezes a dose anterior uma vez a cada duas semanas.

Para pacientes pediátricos de 1-18 anos de idade, os dados clínicos em pacientes pediátricos demonstraram que os pacientes tratados com r-HuEPO duas ou três vezes por semana podem mudar para ARANESP uma vez por semana, e aqueles tratados com r-HuEPO uma vez por semana podem mudar para ARANESP uma vez em semanas alternadas. A dose pediátrica semanal inicial de ARANESP ($\mu\text{g/semana}$) pode ser determinada dividindo-se a dose semanal total de r-HuEPO (UI/semana) por 240. A dose inicial de ARANESP em semanas alternadas ($\mu\text{g/semana}$ alternada) pode ser determinada dividindo-se a dose cumulativa total de r-HuEPO administrada durante um período de duas semanas por 240. Devido à variabilidade individual, espera-se a titulação para doses terapêuticas mais adequadas para pacientes individuais. Ao substituir ARANESP por r-HuEPO, a hemoglobina deve ser monitorada a cada uma ou duas semanas e a mesma via de administração deve ser utilizada.

A dosagem deve ser titulada conforme o necessário para manter o valor alvo de hemoglobina.

Se um ajuste da dose for necessário para manter a hemoglobina no nível desejado, recomenda-se que a dose seja ajustada em aproximadamente 25%.

Se o aumento da hemoglobina for maior do que 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) em quatro semanas, reduza a dose em aproximadamente 25%, dependendo da taxa de aumento. Se a hemoglobina ultrapassar 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), deve-se considerar uma redução da dose. Se a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 25%. Se depois de uma redução da dose, a hemoglobina continuar a aumentar, a dose deve ser suspensa temporariamente até que a hemoglobina comece a diminuir, ponto em que a terapia deve ser reiniciada com dose aproximadamente 25% menor do que a dose anterior.

Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente a fim de garantir que a menor dose aprovada de ARANESP seja utilizada para proporcionar o controle adequado dos sintomas da anemia.

Depois de qualquer ajuste da dose ou do esquema, a hemoglobina deve ser monitorada a cada uma ou duas semanas. Mudanças de dose na fase de manutenção do tratamento não devem ser feitas com frequência maior do que uma vez a cada duas semanas.

Quando a via de administração for mudada, a mesma dose deve ser utilizada e a hemoglobina deve ser monitorada a cada uma ou duas semanas de forma que possam ser feitos ajustes apropriados da dose a fim de manter a hemoglobina no nível desejado.

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 $\leq 10 \text{ g/dl}$ ($6,2 \text{ mmol/l}$)) a fim de aumentar a hemoglobina para não mais do que 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$). 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 ($6,2 \text{ mmol/l}$) a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$). Um nível de hemoglobina sustentado de mais de 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) deve ser evitado; são descritas abaixo orientações para ajustes apropriados da dose quando valores de hemoglobina que excederem a 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) forem observados.

A dose inicial recomendada é de $500 \mu\text{g}$ ($6,75 \mu\text{g/kg}$) administrada uma vez a cada três semanas, ou uma dosagem uma vez por semana pode ser administrada a $2,25 \mu\text{g/kg}$ 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 µg, 300 µg e 150 µg 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 diminuam 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 é administrado por via subcutânea ou intravenosa conforme descrito na posologia.

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

Na ausência de estudos de incompatibilidade, ARANESP 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 estão 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).

Os dados são apresentados separadamente para pacientes com IRC e pacientes com câncer, refletindo o diferente perfil de reações adversas para estas populações.

Pacientes com insuficiência renal crônica - Os dados apresentados de estudos controlados incluíam 1357 pacientes, dos quais 766 receberam ARANESP e 591 foram tratados com r-HuEPO. No grupo tratado com ARANESP, 83% estavam sendo submetidos à diálise e 17% não estavam. Acidente vascular cerebral foi identificado como uma reação adversa em um estudo clínico adicional (TREAT, vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).

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 sangue e do sistema linfático	Desconhecido*	Aplasia pura da série vermelha
Distúrbios do sistema imune	Muito comum*	Hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Acidente vascular cerebral
	Incomum*	Convulsão
Distúrbios cardíacos	Muito comum	Hipertensão
Distúrbios vasculares	Incomum*	Eventos tromboembólicos
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Comum	Exantema/eritema
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Comum	Dor no local da injeção

* veja a seção - Descrição de reações adversas selecionadas

Pacientes com câncer - As reações adversas foram determinadas com base nos dados agrupados de sete estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, de ARANESP com um total de 2112 pacientes (ARANESP 1200, placebo 912). Pacientes com tumores sólidos (por exemplo, cânceres de pulmão, mama, cólon, ovário) e malignidades linfoides (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
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum*	Convulsão
Distúrbios cardíacos	Comum*	Hipertensão
Distúrbios vasculares	Comum*	Eventos tromboembólicos, incluindo embolia pulmonar
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Comum	Exantema/eritema
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Muito comum	Edema
	Comum	Dor no local da injeção

* veja a seção - Descrição de reações adversas selecionadas

Descrição das reações adversas selecionadas

Pacientes com insuficiência renal crônica - Acidente vascular cerebral foi relatado como uma reação comum em pacientes com IRC no estudo TREAT (vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).

Em casos isolados, a aplasia pura da série vermelha (APSV) mediada pelo anticorpo neutralizante antieritropoietina associada com a terapia com ARANESP foi relatada predominantemente em pacientes com IRC tratados por via subcutânea. Caso a APSV seja diagnosticada, a terapia com ARANESP deve ser descontinuada e os pacientes não devem mudar para outra proteína eritropoietica recombinante (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

A frequência de todas as reações de hipersensibilidade foi estimada a partir de dados de ensaios clínicos como muito frequente em pacientes com IRC. Há relatos de reações de hipersensibilidade graves, incluindo reação anafilática, angioedema, broncoespasmo alérgico, erupção cutânea e urticária associadas com alfacarbepoetina.

Convulsões têm sido relatadas em pacientes recebendo a darbepoetina alfa (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). A frequência é estimada como incomum a partir de dados de ensaios clínicos em pacientes com IRC.

A frequência de todos os eventos tromboembólicos foi estimada como incomum em estudos clínicos nos quais 591 pacientes com IRC receberam ARANESP. Os relatos de eventos tromboembólicos incluíram trombose do acesso vascular, oclusão venosa, oclusão da veia cava superior e flebite. Acidente vascular cerebral foi identificado como uma reação adversa num estudo clínico adicional (TREAT, vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).

Pacientes com câncer - 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 alfacarbepoetina.

Convulsões têm sido relatadas em pacientes recebendo alfacarbepoetina 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.

População pediátrica com insuficiência renal crônica - Há poucos dados relativos à segurança de ARANESP na população pediátrica.

A segurança do ARANESP foi avaliada em um estudo clínico de pacientes renais crônicos pediátricos (idade 1 a 18 anos) recebendo ou não diálise, que se mantiveram estáveis em epoetina alfa e depois convertido para ARANESP para a manutenção de seus níveis de hemoglobina. Não houve reações adversas adicionais identificadas para pacientes pediátricos em comparação com aquelas previamente relatadas para pacientes adultos.

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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também a 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 1.0646.0201

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

Importado 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.

Fabricado por:

Amgen Manufacturing Limited - Juncos - Porto Rico.

Licenciado por: Amgen (Europe) GmbH.

® Marca Registrada



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/03/2015.



ARA_SOL INJ_VPS_04-1

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
01/04/2014	Versão Atual	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – NOTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA – RDC 60/12	03/03/2015	0192603/15-9	10396 – PRODUTO BIOLÓGICO – Exclusão de local de fabricação do prod. em sua Emb. Secundária	09/03/2015	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.
08/10/2014	0901209/14-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – NOTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	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.
25/09/2014	0800961/14-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – NOTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	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.
06/08/2014	0637327/14-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – INCLUSÃO INICIAL DE	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	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.

		TEXTO DE BULA – RDC 60/12							
--	--	---------------------------------	--	--	--	--	--	--	--