

**ARANESP®**  
**alfadarbepoetina**

**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável em uma seringa preenchida.

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

**USO SUBCUTÂNEO**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada seringa preenchida de 150 µg contém:

	<b>150 µg/0,3 mL</b>
alfadarbepoetina.....	150 µg (500 µg/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 µg contém:

	<b>300 µg/0,6 mL</b>
alfadarbepoetina.....	300 µg (500 µg/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 µg contém:

	<b>500 µg/1,0 mL</b>
alfadarbepoetina.....	500 µg (500 µg/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 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 1.

**Tabela 1 – 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
<p><b>Estudo 1</b></p> <p>Fase 3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo</p> <p>Randomizados e recebendo pelo menos 1 dose do medicamento sob investigação: Alfadarbeoetina (n = 156) Placebo (n = 158)</p> <p>Analísados para o desfecho primário: Alfadarbeoetina (n = 148) Placebo (n = 149)</p>	<p>Sujeitos adultos com anemia (<math>Hb \leq 11,0</math> g/dL) e câncer de pulmão (células pequenas e não-pequenas) recebendo pelo menos 6 ciclos adicionais de quimioterapia contendo platina.</p>	<p>Proporção de sujeitos que recebem transfusão de células vermelhas do sangue da semana 5 até a fase final de tratamento.</p>	<p>A alfadarbeoetina reduziu a proporção de <i>Kaplan-Meier (K-M)</i> 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 alfadarbeoetina, uma diferença de -24% (IC 95%: -13%, -35%, <math>p &lt; 0,001</math>).</p>
<p><b>Estudo 2</b></p> <p>Fase 3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo</p> <p>Randomizados e recebendo pelo menos 1 dose do medicamento sob investigação: Alfadarbeoetina (n = 174) Placebo (n = 170)</p>	<p>Sujeitos adultos com anemia (<math>Hb \leq 11,0</math> g/dL) e malignidades linfoproliferativas (excluindo linfoma de Burkitt ou linfoma linfoblástico) submetidos à quimioterapia de múltiplos ciclos.</p>	<p>A proporção de sujeitos que atingiu uma resposta de Hb (aumento da <math>Hb \geq 2,0</math> 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.</p>	<p>A alfadarbeoetina 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 alfadarbeoetina, uma diferença de 41% (IC 95%: 31%, 50%; <math>p &lt; 0,001</math>).</p>
<p><b>Estudo 3</b></p> <p>Fase 3, randomizado, duplo cego, duplo simulado, ativo controlado, não inferioridade</p> <p>Randomizados e recebendo pelo menos 1 dose do medicamento sob investigação: Alfadarbeoetina 500 µg uma vez a cada 3 semanas (n = 353) Alfadarbeoetina 2,25 µg/kg uma vez por semana (n = 352)</p> <p>Analísados para o desfecho primário: Alfadarbeoetina uma vez a cada 3 semanas (n = 335) Alfadarbeoetina uma vez por semana (n = 337)</p>	<p>Sujeitos adultos com anemia (<math>Hb &lt; 11,0</math> g/dL) e malignidades não-mieloides recebendo pelo menos 12 semanas adicionais de quimioterapia de múltiplos ciclos.</p>	<p>Incidência de pelo menos uma transfusão de glóbulos vermelhos da semana 5 (dia 29) até a fase final de tratamento.</p>	<p>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 alfadarbeoetina 500 µg administrada uma vez a cada 3 semanas comparada a alfadarbeoetina 2,25 µg/kg administrada uma vez por semana.</p>
<p><b>Estudo 4</b></p> <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: Alfadarbeoetina (n = 298) Placebo (n = 298)</p> <p>Analísados para o desfecho primário de Hb:</p>	<p>Sujeitos adultos com anemia (<math>Hb \geq 9</math> g/dL e <math>\leq 13</math> 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>Desfechos co-primários com 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 <math>&lt; 0,0463</math>.</p>	<p>A alfadarbeoetina efetivamente 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 alfadarbeoetina 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; <math>p &lt; 0,001</math>). 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>

Desenho do estudo e tipo de controle; Número de sujeitos randomizados	Características dos sujeitos	Desfecho(s) de eficácia	Sumário dos resultados de eficácia
Alfadarbepoetina (n = 290) Placebo (n = 291)			
<b>Estudo 5</b>  Fase 3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo  Randomizados e recebendo pelo menos 1 dose do medicamento sob investigação: Alfadarbepoetina (n = 193) Placebo (n = 193)  Analisados para o desfecho primário: Alfadarbepoetina (n = 181) Placebo (n = 185)	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 transfusão de glóbulos vermelhos da semana 5 (dia 29) até a fase final de tratamento.	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).

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 2.833 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 g/dL a 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 9.000 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 8.167 pacientes).

Um aumento do risco relativo de eventos tromboembólicos (RR 1,67, IC 95%: 1,35; 2,06; 35 estudos 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, 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 13.933 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.

**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 µg/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 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 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.

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 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. 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. 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 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.

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 significante 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 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.

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  $\leq 10$  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  $\mu$ g (6,75  $\mu$ g/kg) administrada uma vez a cada três semanas ou uma dosagem uma vez por semana pode ser administrada a 2,25  $\mu$ 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  $\mu$ g, 300  $\mu$ g e 150  $\mu$ g 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 é administrado por via subcutânea 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 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 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).

**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 2.112 pacientes (ARANESP 1.200, 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
	Desconhecido**	Formação de bolhas, esfoliação da pele, eritema multiforme, SSJ/NET
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Muito comum	Edema
	Comum	Dor no local da injeção

\* vide Descrição das reações adversas selecionadas.

\*\* vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

### 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 alfarbepoetina.

Convulsões têm sido relatadas em pacientes recebendo alfarbepoetina 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, infarto 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 – Dublin – Irlanda.

® Marca Registrada

**0800 264 0800**

**SAC**

**sacbrasil@amgen.com**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/05/2019.**



ARA\_SOL INJ\_VPS\_05-2