

EPREX[®]
(alfaepoetina)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
solução injetável

2.000 UI/mL; 4.000 UI/mL; 10.000
UI/mL; 40.000 UI/mL

MODELO DE BULA

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EPREX[®]

alfaepoetina

APRESENTAÇÕES

Eprex[®] (alfaepoetina) é uma solução injetável para administração intravenosa ou subcutânea, disponível nas seguintes apresentações:

Seringa preenchida com dispositivo de segurança (PROTECS[™]):

Seringa preenchida de 0,5 mL com 1.000 UI/0,5 mL (2.000 UI/mL), em embalagem com 6 unidades.

Seringa preenchida de 0,5 mL com 2.000 UI/0,5 mL (4.000 UI/mL), em embalagem com 6 unidades.

Seringa preenchida de 0,3 mL com 3.000 UI/0,3 mL (10.000 UI/mL), em embalagem com 6 unidades.

Seringa preenchida de 0,4 mL com 4.000 UI/0,4 mL (10.000 UI/mL), em embalagem com 6 unidades.

Seringa preenchida de 1,0 mL com 10.000 UI/mL, em embalagem com 6 unidades.

Seringa preenchida de 1,0 mL com 40.000 UI/mL, em embalagem com 1 unidades.

USO INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Veja a composição por mL na tabela a seguir:

Composição por mL	2.000 UI	4.000 UI	10.000 UI	40.000 UI
alfaepoetina	0,0168 mg	0,0336 mg	0,0840 mg	0,336 mg

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, glicina, polissorbato 80, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Eprex[®] (alfaepoetina) está indicado:

- no tratamento da anemia secundária a insuficiência renal crônica em pacientes pediátricos e adultos em diálise ou em fase pré-diálise;

- no tratamento da anemia associada ao câncer não mielóide e secundária a quimioterapia para redução de necessidade de transfusão de hemácias;
- em pacientes adultos infectados pelo HIV com anemia, e submetidos ao tratamento com zidovudina (AZT), com níveis de eritropoetina ≤ 500 mU/mL;
- no programa de doação sanguínea autóloga para facilitar a coleta de sangue autólogo e diminuir o risco de transfusões aloegênicas em pacientes com anemia moderada (hemoglobina entre 10-13 g/dL e sem deficiência de ferro). Esses pacientes serão submetidos a cirurgia eletiva de grande porte onde se estima uma necessidade transfusional elevada (mais de 4 unidades para o sexo feminino e mais de 5 unidades para o sexo masculino);
- para aumentar os níveis de hemoglobina no período pré-operatório, evitando-se transfusões autólogas, em pacientes adultos que serão submetidos a cirurgias ortopédicas de grande porte. A anemia deve ser moderada (hemoglobina entre 10 e 13 g/dL), o paciente não deve estar em programa de doação sanguínea autóloga e a perda de sangue deve ser moderada (900-1800 mL).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Insuficiência renal crônica

A alfaepoetina foi avaliada em estudos clínicos em pacientes adultos com insuficiência renal crônica e anemia, incluindo pacientes em diálise ou ainda não submetidos à diálise, para tratar anemia e manter o hematócrito na concentração de 30-36%.

Em estudos clínicos com doses iniciais de 50-150UI/kg, três vezes por semana, aproximadamente 95% de todos os pacientes responderam com aumento clinicamente significativo do hematócrito. Depois de aproximadamente dois meses de tratamento, praticamente todos os pacientes não dependiam de transfusão. Uma vez atingida a concentração do hematócrito, a dose de manutenção era individualizada para cada paciente.

Nos três maiores estudos clínicos conduzidos em pacientes adultos em diálise, a dose mediana de manutenção necessária para manter o hematócrito entre 30-36% foi aproximadamente 75UI/kg, três vezes por semana.

Em um estudo duplo-cego multicêntrico, controlado com placebo, de avaliação da qualidade de vida em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise, houve melhora clínica e estatisticamente significativa nos pacientes tratados com alfaepoetina em comparação ao grupo placebo, quando se avaliou fadiga, sintomas físicos, relacionamentos e depressão (Questionário de “Doença Renal”) após 6 meses de tratamento. Os pacientes do grupo tratado com alfaepoetina também foram recrutados em um estudo de extensão aberto, o qual demonstrou a melhora na qualidade de vida foi mantida por mais 12 meses.

Em estudos clínicos conduzidos em pacientes com insuficiência renal crônica não submetidos à diálise, tratados com alfaepoetina, a duração média do tratamento foi aproximadamente cinco meses. Estes pacientes responderam ao tratamento com alfaepoetina de forma semelhante ao observado em pacientes em diálise. Pacientes com insuficiência renal crônica não submetidos à diálise demonstraram um aumento dependente da dose e prolongado no hematócrito quando a alfaepoetina foi administrada por via intravenosa ou subcutânea. Taxas semelhantes de aumento do hematócrito foram observadas quando a alfaepoetina foi administrada por ambas vias. Além disso, doses de 75-150UI/kg de alfaepoetina por semana mantiveram hematócritos de 36-38% por até 6 meses.

Um estudo prospectivo randomizado (CHOIR) avaliou 1432 pacientes com anemia por insuficiência renal crônica não submetidos à diálise. Os pacientes foram designados para o tratamento com alfaepoetina almejando a manutenção de um nível de hemoglobina de 13,5 g/dL (maior que o nível alvo recomendado) ou 11,3 g/dL.

Evento cardiovascular importante (óbito, infarto do miocárdio ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva) ocorreu entre 125 (18%) dos 715 pacientes no grupo de hemoglobina mais alta comparado a 97 (14%) entre os 717 pacientes no grupo de hemoglobina mais baixa (razão de risco 1,3, IC 95%: 1,0, 1,7, p=0,03).

Pacientes pediátricos em hemodiálise

Cento e vinte e oito crianças entre 2 meses a 19 anos de idade com IRC foram incluídos em 4 estudos clínicos com **Eprex**[®]. A dose inicial de **Eprex**[®] foi 50 UI/kg IV ou SC 3 vezes por semana. A dose foi titulada para obter hemoglobina de 10 a 12 g/dL ou aumento absoluto na hemoglobina de 2g/dL em relação à condição de base. Ao final das 12 semanas iniciais houve aumento estatisticamente significativo na hemoglobina apenas para **Eprex**[®] (9,4% versus 0,9% com placebo). A proporção de crianças atingindo hemoglobina de 10 g/dL ou um aumento de 2 g/dL na hemoglobina em relação ao valor basal em qualquer tempo durante as primeiras 12 semanas foi maior no grupo de **Eprex**[®] (95% versus 58%). Dentro de 12 semanas após o início do tratamento com **Eprex**[®], 92% dos pacientes pediátricos estavam livres de transfusões em comparação com 65,4% daqueles que receberam placebo.

Pacientes portadores de AIDS tratados com zidovudina

Eprex[®] foi avaliado em 4 estudos controlados envolvendo 297 pacientes anêmicos infectados por HIV (hemoglobina < 10 g/dL), recebendo tratamento concomitante com zidovudina. No subgrupo de pacientes (89/125 **Eprex**[®] e 88/130 placebo) com níveis séricos de eritropoetina endógena menor ou igual a 500 µm/mL antes do estudo, **Eprex**[®] reduziu o número cumulativo médio de unidades de transfusão de hemácias por paciente em aproximadamente 40% em relação ao grupo placebo. Entre aqueles pacientes que necessitaram de transfusão na condição de base, 43% dos pacientes tratados com **Eprex**[®] versus 18% dos tratados com placebo não necessitaram de transfusão no segundo e terceiro meses de tratamento. O tratamento com **Eprex**[®] também resultou em aumento significativo do hematócrito em relação ao placebo.¹

Anemia induzida por quimioterapia

A alfaepoetina foi avaliada em estudos clínicos, em pacientes adultos com anemia em virtude do câncer, com tumores linfóides e sólidos, e em pacientes em vários esquemas de quimioterapia, incluindo esquemas contendo ou não platina. Nestes estudos, a alfaepoetina administrada três vezes por semana e uma vez por semana aumentou a hemoglobina e diminuiu as necessidades de transfusão após o primeiro mês de tratamento em pacientes com câncer e anemia. Em alguns estudos, a fase duplo-cega foi seguida por uma fase aberta durante a qual todos os pacientes receberam alfaepoetina e foi observada uma manutenção no efeito.

A evidência disponível sugere que a resposta hematopoiética ao tratamento com alfaepoetina é semelhante entre pacientes com tumores hematológicos não mieloides e sólidos e em pacientes com ou sem infiltração do tumor na medula óssea. Nos estudos de quimioterapia, a intensidade comparável da quimioterapia entre os grupos tratados com alfaepoetina e placebo foi demonstrada através da semelhança na área sob a curva de neutrófilo nos pacientes destes grupos, assim como por uma proporção semelhante nos pacientes dos grupos tratados com alfaepoetina e placebo cuja contagem absoluta de neutrófilos caiu para um valor abaixo de 1000 e 500 células/mcL em grupos tratados com alfaepoetina e placebo.

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, conduzido em 375 pacientes anêmicos com várias doenças malignas não mieloides recebendo quimioterapia não a base de platina, houve

redução significativa nas sequelas relacionadas à anemia (por exemplo, fadiga, energia reduzida e redução da atividade), conforme mensurado pelos seguintes instrumentos e escalas: Escala Geral de Avaliação Funcional de Anemia Associada à Terapia do Câncer (FACT-An), Escala de Fadiga da FACT-An e Escala Linear Analógica de Câncer (CLAS).

A totalidade da evidência, incluindo resultados de metanálises e experiência clínica de estudos controlados de agentes estimulantes de eritropoese (ESAs) em pacientes com câncer, continua a suportar um balanço favorável entre o benefício e o risco para o uso de ESAs em pacientes com anemia induzida por quimioterapia, quando empregados de acordo com a prescrição. Nas metanálises dos estudos nos quais os pacientes estavam recebendo quimioterapia, não houve aumento estatisticamente significativo na mortalidade ou progressão do tumor. Sinais em estudos individuais conduzidos fora das recomendações da bula do produto (nível alvo de hemoglobina acima de 12 g/dL e/ou sem quimioterapia) deram origem a preocupação.

Pacientes em pré-operatório

Em estudo duplo-cego, controlado com placebo envolvendo 316 pacientes com cirurgia ortopédica eletiva de grande porte, o tratamento com **Eprex**[®] 300 UI/kg reduziu significativamente ($p=0,024$) o risco de transfusão de hemácias em pacientes com hemoglobina pré-tratamento entre 10 e 13 g/dL; 16% (5/31) dos pacientes tratados com 300 UI/kg de **Eprex**[®], 23% (6/26) com 100 UI/kg e 45% (13/29) tratados com placebo receberam transfusões.²

Referências

1. Data on File. Ortho Biologics, Inc..
2. de Andrade JR and Jove M., Baseline Hemoglobin as a Predictor of Risk of Transfusion and Response to Epoetin alfa in Orthopedic Surgery Patients. Am. J. of Orthoped. 1996, 25(8): 533-542.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A eritropoetina (EPO) é um hormônio glicoproteico produzido primariamente pelo rim em resposta à hipóxia e é o principal regulador da produção de glóbulos vermelhos. A EPO está envolvida em todas as fases de desenvolvimento eritroides e tem seu efeito principal ao nível dos precursores eritróides. Depois que a EPO liga-se aos seus receptores na superfície celular, ela ativa as vias de transdução do sinal que interferem com a apoptose e estimulam a proliferação de células eritroides. A EPO humana recombinante (alfaeritropoetina), expressa em células de ovário de hamster chinês, tem uma sequência de 165 aminoácidos idêntica à da EPO urinária humana; as duas são indistinguíveis com base em ensaios funcionais. O peso molecular aparente da eritropoetina é 32.000 a 40.000 daltons.

As respostas farmacodinâmicas da alfaeritropoetina sem albumina humana, mudança na porcentagem de reticulócitos, hemoglobina e total de glóbulos vermelhos e a AUC destes parâmetros farmacodinâmicos, foram similares entre dois esquemas posológicos, 150 UI/kg SC 3x/semana a 40.000 UI/mL SC 1x/semana.

Os agentes estimulantes de eritropoese (ESAs) são fatores de crescimento que estimulam primariamente a produção de células vermelhas. Os receptores da eritropoetina podem estar expressos na superfície de uma variedade de células tumorais.

Propriedades Farmacocinéticas

Administração Intravenosa

A medida da alfaepoetina após a administração intravenosa de doses de 50 a 100 UI/kg revelou uma meia-vida de aproximadamente 4 horas em voluntários normais. Em pacientes com insuficiência renal crônica, a meia vida após doses de 50, 100 e 150 UI/kg foi de aproximadamente 5 horas. Para crianças a meia-vida relatada foi de aproximadamente 6 horas. Pacientes com câncer recebendo doses de 667 a 1500 UI/kg de alfaepoetina por via intravenosa apresentaram valores de meia-vida entre 20,1 a 33,0 horas, com pelo menos 4 dias de coleta de sangue.

Administração Subcutânea

As concentrações séricas após a administração subcutânea são menores do que aquelas após administração intravenosa. Os níveis séricos aumentam lentamente e atingem o pico 12 a 18 horas após a administração subcutânea. O pico de concentração sérica é inferior ao pico atingido com a via intravenosa (aproximadamente 1/20 do valor).

Não existe acúmulo: o nível sérico permanece o mesmo, quer seja determinado 24 horas após a primeira injeção ou 24 horas após a última injeção. Os perfis de concentração x tempo da eritropoetina na Semana 1 e na Semana 4 foram similares durante a administração de 600 UI/kg/semana em indivíduos sadios.

Os dados de farmacocinética não indicam diferença aparente na meia-vida de pacientes com idade superior ou inferior a 65 anos.

Um estudo envolvendo 7 neonatos prematuros com peso muito baixo e 10 adultos saudáveis que receberam eritropoetina por via intravenosa, sugeriu que o volume de distribuição era aproximadamente 1,5 a 2 vezes maior nos neonatos prematuros do que nos adultos saudáveis e a eliminação era aproximadamente 3 vezes maior do que nos adultos saudáveis.

A meia-vida para a administração subcutânea é de aproximadamente 24 horas. Os valores da meia-vida, em indivíduos sadios, para doses de 150 UI/kg 3x/semana e 40.000 UI/mL/semana foram, respectivamente 19,4±8,1 e 15,0±6,1.

Em um estudo comparando 150 UI/kg SC 3x/semana e 40.000 UI SC 1x/semana de alfaepoetina com albumina humana em indivíduos sadios, os parâmetros a seguir foram estimados usando dados corrigidos para a concentração de eritropoetina endógena antes da administração durante a Semana 4.

	C _{máx} (mUI/mL)	C _{iin} (mUI/mL)	t _{1/2} (h)
150 UI/kg 3x /semana (n=24)	191 (100,1)	39 (17,9)	31,8
40.000 UI 1x /semana (n=22)	785 (427,3)	13 (9,5)	39,3

Dados do estudo EPO-PHI-370.

A biodisponibilidade relativa da alfaepoetina no esquema posológico de 40.000 UI/semana em relação à administração de 150 UI/kg 3x/semana, com base na comparação da AUC, foi de 176%.

Em um estudo comparando 150 UI/kg SC 3x/semana e 40.000 UI SC 1x/semana de alfaepoetina sem albumina humana em indivíduos saudáveis, os parâmetros a seguir foram estimados usando os dados corrigidos para a concentração de eritropoetina endógena antes da administração durante a Semana 4.

	$C_{\text{máx}}$ (mUI/mL)	C_{min} (mUI/mL)	$t_{1/2}$ (h)
150 UI/kg 3x /semana (n=17)	143 (54,2)	18 (9,3)	19,4
40.000 UI 1x /semana (n=17)	861 (445,1)	3,8 (4,27)	15,0

Dados do estudo EPO-PHI-373.

A biodisponibilidade relativa da alfaepoetina no esquema posológico de 40.000 UI/mL/semana em relação a 150 UI/kg 3x/semana, com base na comparação da AUC, foi de 239%.

A biodisponibilidade da alfaepoetina, por via subcutânea, após uma dose de 120 UI/kg é muito menor do que após a administração intravenosa (aproximadamente 20%).

A farmacocinética da alfaepoetina com albumina humana foi estudada em indivíduos saudáveis e em pacientes com anemia por câncer recebendo ciclos de quimioterapia e alfaepoetina 150 UI/kg 3x/semana ou 40.000 UI/mL 1x/semana. Em geral, os perfis de concentração-tempo e os parâmetros farmacocinéticos de pacientes com anemia por câncer foram diferentes daqueles de indivíduos saudáveis durante a Semana 1 (quando os pacientes estavam recebendo quimioterapia) mas similar durante a Semana 3 (quando os pacientes com anemia por câncer não estavam recebendo quimioterapia).

Indivíduos saudáveis

	$C_{\text{máx}}$ (mUI/mL)	C_{min}^a	$t_{\text{máx}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
150 UI/kg 3x/semana (n=6)	163 (53,6)	28,6 (10,4)	9,00 (3,29)	25,0 (7,13) [n=4]	31,2 (11,5)
40.000 UI 1x/semana (n=6)	1036 (238)	9,25 (5,74)	21,0 (7,10)	28,8 (8,10)	12,6 (3,05)

^a C_{min} foi estimada durante o estudo calculando a média semanal das concentrações séricas antes da dose.

Dados do estudo EPO-PHI-377.

Pacientes com anemia por câncer: semana 1 quando os indivíduos estavam recebendo quimioterapia

	$C_{\text{máx}}$ (mUI/mL)	C_{min}^a	$t_{\text{máx}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
150 UI/kg 3x/semana (n=14)	414 (312)	90,4 (41,4)	13,3 (12,4)	43,7 (3,94) [n=3]	20,2 (15,9)
40.000 UI 1x/semana (n=18)	1077 (510)	116 (230)	38,5 (17,8)	35,3 (16,8) [n=11]	9,16 (4,69)

^a C_{min} foi estimada durante o estudo calculando a média semanal das concentrações séricas antes da dose.

Dados do estudo EPO-PHI-377.

Pacientes com anemia por câncer: semana 3 quando os indivíduos não estavam recebendo quimioterapia

	$C_{\text{máx}}$	C_{min}^a	$t_{\text{máx}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F
--	------------------	--------------------	----------------------	---------------	------

	(mUI/mL)				(mL/h/kg)
150 UI/kg 3x/semana (n=4)	178 (57,5)	---	14,2 (6,67)	41,9 (14,8) [n=2]	23,6 (9,51)
40.000 UI 1x/semana (n=7)	897 (322)	---	22,3 (4,54)	38,8 (11,0)	13,9 (7,55)

^a C_{min} foi estimada durante o estudo calculando a média semanal das concentrações séricas antes da dose.
Dados do estudo EPO-PHI-377.

A farmacocinética da alfaepoetina sem albumina humana foi estudada em indivíduos com anemia por câncer recebendo quimioterapia e alfaepoetina 150 UI/kg 3x/semana ou 40.000 UI/mL 1x/semana. Em geral, houve um alto grau de variabilidade associado aos parâmetros farmacocinéticos em indivíduos com anemia por câncer. O primeiro perfil farmacocinético da alfaepoetina durante a Semana 1 (quando os indivíduos com anemia por câncer estavam recebendo quimioterapia) demonstrou C_{máx} maior, aumento da meia-vida e menor depuração do que o segundo perfil farmacocinético durante a Semana 3 ou 4 (quando os pacientes com anemia por câncer não estavam recebendo quimioterapia).

Semana 1 quando os pacientes estavam recebendo quimioterapia

	C _{máx} (mUI/mL)	C _{min} ^a	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F(mL/h/kg)
150 UI/kg 3x/semana (n=16)	642 (402,7)	207 (301,4)	14,98 (8,8)	28,3 (19,2) [n=7]	12,1 (11,2)
40.000 UI 1x/semana (n=19)	1289 (431,0)	148 (144,2)	48,74 (283)	76,2 (45,8) [n=9]	5,6 (1,8)

^a C_{min} foi estimada durante o estudo calculando a média semanal das concentrações séricas antes da dose.
Dados do estudo EPO-P01-108.

Semana 3 ou 4 quando os pacientes não estavam recebendo quimioterapia

	C _{máx} (mUI/mL)	C _{min} ^a	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)
150 UI/kg 3x/semana (n=9)	357 (246,2)	---	20,67 (20,1)	30,0 (10,0) [n=6]	17,2 (7,8)
40.000 UI 1x/semana (n=11)	941 (372,7)	---	24,54 (10,8)	46,7 (22,3)	12,7 (7,5)

^a C_{min} foi estimada durante o estudo calculando a média semanal das concentrações séricas antes da dose.
Dados do estudo EPO-P01-108.

Dados pré-clínicos de segurança

- Toxicidade crônica**

Em alguns estudos pré-clínicos de toxicidade em cães e ratos, mas não em macacos, o tratamento com alfaepoetina foi associado com fibrose subclínica da medula óssea. Esta é uma complicação conhecida da insuficiência renal crônica em seres humanos e pode estar relacionada ao hiperparatireoidismo secundário ou a fatores desconhecidos. Em um estudo, não houve diferença na incidência de fibrose da medula óssea em pacientes em hemodiálise tratados com alfaepoetina por 3 anos e em pacientes em hemodiálise não tratados com alfaepoetina.

- Carcinogenicidade**

Estudos de carcinogenicidade de longo prazo não foram conduzidos. Há relatos conflitantes na literatura em relação aos ESA como causadores de proliferação de tumores. A significância clínica destes relatos, com base nos achados *in vitro* de amostras de tumores humanos, é desconhecida.

- **Mutagenicidade**

A alfaepoetina não induz mutação genética bacteriana (teste de Ames), aberrações cromossômicas em células de mamíferos, micronúcleo em camundongos ou mutação gênica no loco HGPRT.

- **Toxicidade reprodutiva**

Os estudos pré-clínicos não mostraram nenhuma evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos em doses até 500 UI/kg/dia, por via intravenosa. No entanto, a administração intravenosa de alfaepoetina causa uma diminuição leve, mas não estatisticamente significativa, da fertilidade na dose de 500 UI/kg, aumentou a perda antes e depois da implantação e diminuiu o peso corporal fetal na dose de 100 e 500 UI/kg/dia e retardou a ossificação na dose de 20, 100 e 500 UI/kg/dia. O último achado estava associado com peso corporal materno reduzido. A administração intravenosa a ratas em lactação resultou em diminuições no ganho de peso, atraso no aparecimento de pelo abdominal e abertura das pálpebras e diminuições no número de vértebras caudais nos fetos F₁ no grupo recebendo 500 UI/kg/dia. Não houve efeitos relacionados com a alfaepoetina nos fetos da geração F₂.

CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes que desenvolveram anticorpos em virtude de Aplasia Pura de Células Vermelhas por tratamento com qualquer eritropoetina, não devem receber alfaepoetina ou qualquer outra eritropoetina.

Hipertensão arterial não controlada.

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente da fórmula.

Todas as contraindicações associadas aos programas de pré-doação de sangue autólogo devem ser respeitadas em pacientes recebendo alfaepoetina.

Doença grave no coração, nas artérias, nas carótidas ou doença vascular cerebral, incluindo infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral recentes, em pacientes que serão submetidos a cirurgia ortopédica de grande porte e não serão incluídos em programa de doação sanguínea autóloga.

Qualquer razão em que o paciente cirúrgico não possa receber profilaxia adequada com antitrombóticos.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

A pressão arterial deve ser adequadamente monitorada e controlada, se necessário, em todos os pacientes recebendo alfaepoetina e o seu uso deve ser realizado com cautela na presença de hipertensão arterial não tratada, tratada de forma inadequada ou mal controlada.

Durante o tratamento com **Eprex**[®], pode ser necessário iniciar tratamento anti-hipertensivo ou aumentar a dose do anti-hipertensivo em uso. Caso a pressão arterial não seja controlada, interromper o uso do **Eprex**[®].

Eprex[®] deve ser usado com cautela em pacientes com epilepsia, história de convulsões, ou condições médicas associadas a uma predisposição para atividade convulsiva, tais como infecções do SNC e metástases cerebrais.

Eporex[®] deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática crônica. A segurança da alfaepoetina não foi estabelecida em pacientes com disfunção hepática. Devido ao reduzido metabolismo, estes pacientes podem apresentar eritropoese aumentada com a alfaepoetina.

A incidência aumentada de eventos trombóticos vasculares foi observada em pacientes recebendo ESAs, incluindo trombozes arteriais e venosas e embolia (incluindo alguns desfechos fatais), tais como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose da retina e infarto do miocárdio. Adicionalmente, episódios de acidente vascular cerebral (incluindo infarto cerebral, hemorragia cerebral e ataques de isquemia transitória) foram relatados.

O risco relatado de eventos trombóticos vasculares deve ser avaliado contra os benefícios proporcionados pelo tratamento com alfaepoetina, particularmente em pacientes com fatores de risco preexistentes.

Em todos os pacientes, concentração de hemoglobina deve ser monitorada com cautela devido ao potencial de risco aumentado de eventos tromboembólicos e casos fatais quando os pacientes são tratados em concentrações de hemoglobina acima da faixa para a indicação de uso.

A segurança e a eficácia do tratamento com alfaepoetina não foram estabelecidas em pacientes com doenças hematológicas subjacentes (por exemplo: anemia hemolítica, anemia falciformes, talassemia).

Durante o tratamento pode ocorrer aumento dose-dependente de grau moderado da contagem plaquetária (dentro do nível normal), o qual regride durante o curso do tratamento. Além disso, o desenvolvimento de trombocitemia acima do nível normal foi relatado. Recomenda-se que a contagem plaquetária seja regularmente monitorada durante as primeiras 8 semanas de tratamento.

Outras causas de anemia (deficiência de ferro, folato ou vitamina B₁₂, intoxicação por alumínio, infecção ou inflamação, perda de sangue, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem) devem ser avaliadas e tratadas antes do início do tratamento com alfaepoetina e quando houver aumento da dose. Na maioria dos casos, as concentrações séricas de ferritina diminuem simultaneamente ao aumento do volume globular. A fim de garantir uma resposta ótima à alfaepoetina, os estoques de ferro devem ser adequados e suplementação de ferro deve ser administrada se necessário:

- Em pacientes com insuficiência renal crônica, recomenda-se a suplementação de ferro (ferro elementar 200-300 mg/dia em adultos e 100-200 mg/dia em crianças, por via oral) se os níveis de ferritina sérica forem menores que 100 ng/mL.
- Em pacientes com câncer, recomenda-se suplementação de ferro (ferro elementar 200-300 mg/dia, por via oral) se a saturação de transferência for menor que 20%.
- Para pacientes em programa de pré-doação autóloga, a suplementação de ferro (ferro elementar 200 mg/dia por via oral) deve ser administrada várias semanas antes de iniciar o pré-depósito autólogo a fim de obter estoques altos de ferro antes do início do tratamento com alfaepoetina e durante o curso do tratamento.
- Para pacientes com cirurgia ortopédica eletiva de grande porte, a suplementação de ferro (ferro elementar 200 mg/dia por via oral) deve ser realizada durante o curso de tratamento com alfaepoetina. Se possível, a suplementação deve ser iniciada antes do início do tratamento com alfaepoetina para alcançar estoques adequados de ferro.

Muito raramente, a apresentação inicial ou exacerbação da porfiria foi observada em pacientes tratados com alfaepoetina. Alfaepoetina deve ser usada com cautela em pacientes com porfiria.

Agentes estimulantes de eritropoese (ESAs) não são necessariamente equivalentes. Portanto, deve ser enfatizado que os pacientes apenas podem mudar de agente estimulante da eritropoese (como **Eprex[®]**) para outro agente com autorização de um médico.

Aplasia Pura de Células Vermelhas mediada por anticorpos

A ocorrência de Aplasia Pura de Células Vermelhas mediada por anticorpos foi raramente relatada depois de meses a anos de administração subcutânea da alfaepoetina no tratamento de pacientes com insuficiência renal crônica.

Os casos também foram raros em pacientes com hepatite C tratados com interferon e ribavirina que usaram ESAs concomitantemente. Os ESAs não são aprovados para tratamento da anemia associada à hepatite C.

Pacientes com insuficiência renal crônica tratados com alfaepoetina por via subcutânea devem ser monitorados regularmente para perda da eficácia, definida como ausência ou redução da resposta ao tratamento com alfaepoetina em pacientes que responderam previamente a este tipo de tratamento. Isto é caracterizado por uma diminuição persistente da hemoglobina, apesar do aumento da dose de alfaepoetina.

Em pacientes com insuficiência renal crônica desenvolvendo falta de eficácia repentina, definida por diminuição da hemoglobina (1 a 2 g/dL por mês) com aumento da necessidade de transfusões, deve ser solicitada a contagem de reticulócitos e as causas típicas de não resposta (por exemplo, deficiências de folatos, ferro e Vitamina B12, intoxicação por alumínio, infecção ou inflamação, perdas sanguíneas, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem) devem ser investigadas. Se a contagem de reticulócitos corrigida para anemia (isto é, “índice” de reticulócito) estiver baixa ($<20.000/\text{mm}^3$ ou $<20.000 \text{ mL}$ ou $<0,5\%$), a contagem de plaquetas e glóbulos brancos estiver normal e nenhuma outra causa for encontrada para a perda de efeito, o teste para anticorpos anti-eritropoetina deve ser realizado e um exame de medula óssea deve ser considerado para o diagnóstico da Aplasia Pura de Células Vermelhas.

Se houver suspeita de Aplasia Pura de Células Vermelhas, a terapia com alfaepoetina deve ser imediatamente interrompida. Nenhuma outra terapia com ESAs deve ser iniciada devido ao risco de reação cruzada. Terapia apropriada, como transfusões de sangue, pode ser administrada, quando indicado.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal crônica, tratados com alfaepoetina, os níveis de hemoglobina devem ser determinados regularmente até a sua estabilização e periodicamente após esta.

Em pacientes com insuficiência renal crônica a taxa de aumento da hemoglobina deve ser de aproximadamente 1 g/dL (0,62 mmol/L) por mês e não deve exceder 2 g/dL (1,2 mmol/L) por mês para minimizar os riscos de aumento da hipertensão. A dose deve ser reduzida quando a hemoglobina se aproximar de 12 g/dL.

Em pacientes com insuficiência renal crônica, a concentração de manutenção da hemoglobina não deve exceder o limite superior da faixa de concentração recomendada no item “Posologia e Modo de Usar”, uma vez que níveis de hemoglobina iguais a 13 g/dL ou superiores podem estar associados a um maior risco de incidentes cardiovasculares, incluindo morte.

Pacientes com insuficiência renal crônica e resposta insuficiente da hemoglobina ao tratamento com ESAs podem estar sob maior risco de eventos cardiovasculares e mortalidade do que outros pacientes.

De acordo com os dados atualmente disponíveis, o uso de alfaepoetina em pacientes em pré-diálise (insuficiência renal em fase terminal) não acelera a progressão da insuficiência renal.

Tromboses do “shunt” ocorreram em pacientes em hemodiálise, especialmente naqueles com tendência à hipotensão ou cuja fistula arteriovenosa exhibe complicações (por exemplo, estenoses, aneurismas, etc.). A revisão precoce do “shunt” e a profilaxia para trombose com ácido acetilsalicílico, por exemplo, é recomendada nestes pacientes.

Hiperpotassemia foi observada em casos isolados, embora a causalidade não tenha sido estabelecida. Os eletrólitos séricos devem ser monitorados em pacientes com insuficiência renal crônica. Se for detectado nível sérico de potássio elevado ou em elevação, além do tratamento apropriado da hiperpotassemia, deve-se considerar a interrupção da administração da alfaepoetina até a correção do nível sérico de potássio.

Como resultado do aumento do volume globular, os pacientes sob hemodiálise frequentemente requerem aumento da dose de heparina durante a diálise. Se a heparinização não é adequada pode ocorrer oclusão do sistema de diálise.

Em algumas pacientes com insuficiência renal crônica, as menstruações recomeçam após o início do tratamento com alfaepoetina, portanto, a possibilidade de ocorrência de gravidez deve ser discutida, avaliando a necessidade de uso de contraceptivos.

Pacientes com câncer

Os níveis de hemoglobina devem ser determinados regularmente em pacientes com câncer recebendo alfaepoetina, até a sua estabilização e depois periodicamente.

Os ESAs são fatores de crescimento que estimulam principalmente a produção de glóbulos vermelhos. Os receptores de eritropoetina podem estar expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Assim como para todos os fatores de crescimento, há uma preocupação que os ESAs possam estimular o crescimento de tumores.

Em estudos clínicos controlados, o uso da alfaepoetina e de outros ESAs demonstrou:

- Controle locorregional diminuído em pacientes com câncer avançado de cabeça e pescoço recebendo radioterapia, quando administrado em nível alvo de hemoglobina maior que 14 g/dL (8,7 mmol/L).
- Sobrevida global menor e o aumento do número de óbitos atribuídos à progressão da doença em 4 meses em pacientes com câncer de mama metastático recebendo quimioterapia, quando administrado para nível alvo de hemoglobina de 12-14 g/dL (7,5 – 8,7 mmol/L).
- Outro ESA (alfadarbepoetina) aumentou o risco de morte quando administrado para atingir um alvo de 12 g/dL (7,5 mmol/L) de hemoglobina em pacientes com doença maligna ativa não recebendo nem quimioterapia nem radioterapia. Os ESA não são indicados para esta população de pacientes.

Face ao exposto anteriormente, a decisão de administrar tratamento com eritropoetina recombinante deve ser baseada na avaliação do risco/benefício com participação do próprio paciente, a qual deve levar em conta o contexto clínico específico. Os fatores a serem considerados nesta avaliação incluem: tipo de tumor e seu estágio, grau de anemia, expectativa de vida, ambiente no qual o paciente está sendo tratado e a preferência do paciente. Em pacientes com câncer recebendo quimioterapia, deve-se levar em consideração uma demora de 2-3 semanas entre a administração de agentes estimulantes de eritropoese (ESAs) e o aparecimento de glóbulos vermelhos

induzidos pela eritropoetina ao avaliar se o tratamento com alfaepoetina é adequado (em particular em pacientes sob risco de transfusão).

Pacientes infectados com HIV

Se os pacientes infectados com HIV não apresentarem resposta ou não mantiverem a resposta à alfaepoetina, outras etiologias, incluindo anemia ferropriva, devem ser consideradas e avaliadas.

Pacientes adultos em pré-operatório em programa de pré-doação de sangue autólogo

Todas as advertências e precauções associadas aos programas de doação de sangue autólogo, especialmente reposição rotineira de volume, devem ser respeitadas em pacientes recebendo alfaepoetina.

Pacientes adultos em pré-operatório (sem participar do programa de doação de sangue autólogo)

Boas práticas de gerenciamento hematológico sempre devem ser usadas no cenário pré-operatório.

Pacientes que serão submetidos a cirurgia ortopédica eletiva de grande porte devem receber profilaxia antitrombótica adequada, uma vez que eventos tromboticos e vasculares podem ocorrer em pacientes cirúrgicos, especialmente naqueles com doença cardiovascular subjacente. Além disso, recomenda-se precaução especial em pacientes com predisposição ao desenvolvimento de trombose venosa profunda. Em pacientes com nível de base de hemoglobina > 13 g/dL, a possibilidade do tratamento com alfaepoetina estar associado com aumento do risco de eventos tromboticos/vasculares após a cirurgia não pode ser excluída. Portanto, a alfaepoetina não deve ser usada em pacientes com nível basal de hemoglobina > 13 g/dL.

O uso de **Eporex[®]** não é recomendado em pacientes em pré-operatório com valores basais de hemoglobina superiores a 13 g/dL.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos da alfaepoetina sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A segurança de **Eporex[®]** não foi estabelecida em pacientes com disfunção hepática, pois, devido ao reduzido metabolismo, esses pacientes podem apresentar aumento da eritropoese.

Em pacientes com insuficiência renal crônica e doença cardíaca isquêmica clinicamente evidente ou insuficiência cardíaca congestiva a porcentagem de manutenção da hemoglobina não deve exceder o limite superior da concentração alvo, conforme recomendado.

A seleção e o ajuste da dose devem ser individualizados em pacientes idosos, a fim de atingir e manter a faixa de concentração da hemoglobina.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Em estudos em animais, a alfaepoetina demonstrou diminuir o peso fetal, retardou a ossificação e aumentou a mortalidade fetal quando administrada em doses semanais de aproximadamente 20 vezes a dose semanal

recomendada para seres humanos. Estas alterações são consideradas como secundárias à diminuição do ganho de peso materno.

Não há estudos adequados e controlados em gestantes.

Eprex[®] deve ser usado durante e gestação apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto. A eritropoetina está presente no leite humano. No entanto, não se sabe se a alfaepoetina é distribuída para o leite humano. **Eprex[®]** deve ser usado com cautela em lactantes.

O uso de **Eprex[®]** não é recomendado em pacientes cirúrgicas gestantes ou lactantes participando de programa de pré-doação de sangue autólogo.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Este medicamento pode causar doping.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não existem evidências de que o tratamento com alfaepoetina altera o metabolismo de outros medicamentos.

Fármacos que diminuem a eritropoese podem diminuir a resposta à alfaepoetina. Uma vez que a ciclosporina é ligada aos eritrócitos, existe a possibilidade de interação medicamentosa. Em casos de administração concomitante com ciclosporina, os níveis sanguíneos da ciclosporina devem ser monitorados e a dose ajustada a medida que o hematócrito aumenta.

Não há evidência indicando uma interação entre a alfaepoetina e G-CSF (fator estimulador de colônia de granulócito) ou GM-CSF (fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago) em relação à diferenciação hematológica ou proliferação de células tumorais a partir de amostras de biópsia *in vitro*.

A ação de **Eprex[®]** poderá ser potencializada pela administração terapêutica simultânea de um agente hematinico, como o sulfato ferroso, quando houver um estado deficitário de precursores da hemoglobina.

A coadministração subcutânea de 40.000 UI/mL de alfaepoetina com trastuzumabe (6 mg/kg) não teve efeito na farmacocinética de trastuzumabe em indivíduos com câncer de mama metastático.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Proteger da luz. Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar, nem agitar.

Os seguintes pontos devem ser considerados:

- **Eprex[®]** seringa preenchida deve ser conservado na geladeira. Contudo, não guardar no congelador e nem no "freezer".
- Conservar **Eprex[®]** na embalagem original até o instante de utilizá-lo.
- Antes de usar **Eprex[®]** seringa preenchida deixá-lo a temperatura ambiente por 15 a 30 minutos. Nunca deixe **Eprex[®]** em temperatura ambiente por mais de 60 minutos antes da aplicação da injeção, nem deixe o medicamento exposto ao sol.
- Nunca aqueça **Eprex[®]**.

Eprex[®] em frasco-ampola tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Eprex[®] em seringas e seringas preenchidas tem validade de 18 meses a partir da data de sua fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Eprex[®] (alfaepoetina) é uma solução injetável transparente e translúcida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Eprex[®] pode ser administrado por via intravenosa ou subcutânea.

Pacientes com insuficiência renal crônica

Em pacientes com insuficiência renal crônica, e acesso intravenoso disponível (pacientes em hemodiálise), a administração de **Eprex[®]** por via intravenosa é preferível. Se o acesso intravenoso não estiver disponível (pacientes ainda não submetidos à diálise ou em diálise peritoneal), **Eprex[®]** pode ser administrado por via subcutânea. A concentração de hemoglobina ideal deve ser entre 10 e 12 g/dL (6,2 e 7,5 mmol/L) em adultos e entre 9,5 e 11 g/dL (5,9 e 6,8 mmol/L) em crianças.

Em pacientes com insuficiência renal crônica a concentração de manutenção da hemoglobina não deve exceder o limite superior da faixa de concentração da hemoglobina. Quando se altera a via de administração, a mesma dose deve ser usada inicialmente, e, então, deve ser titulada para manter a hemoglobina na faixa de concentração da hemoglobina.

Na fase de correção da anemia, a dose de **Eprex[®]** deve ser aumentada se a hemoglobina não aumentar 1 g/dL (0,62 mmol/L)/mês.

Um aumento clinicamente significativo na hemoglobina geralmente não é observado em menos de 2 semanas e pode requerer até 6-10 semanas em alguns pacientes.

Quando a concentração de hemoglobina estiver dentro da faixa, a dose deve ser diminuída em 25 UI/kg/dose para evitar exceder a faixa de concentração da hemoglobina. Se a concentração de hemoglobina aproximar-se de 12 g/dL, a dose deve ser reduzida. Reduções da dose podem ser feitas através da omissão de uma das doses semanais ou pela redução da quantidade de cada dose.

Pacientes adultos em hemodiálise

Em pacientes em hemodiálise, com acesso intravenoso disponível, a administração de **Eprex[®]** por via intravenosa é preferível. O tratamento é dividido em duas fases:

- Fase de Correção:

Dose de 50 UI/kg, três vezes por semana.

Quando necessário, os ajustes de dose devem ser feitos em incrementos de 25 UI/kg, três vezes por semana em intervalos de pelo menos 4 semanas até que a faixa de concentração da hemoglobina de 10-12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L) seja atingida.

- Fase de Manutenção:

Ajustar a dose a fim de manter os valores de hemoglobina no nível desejado de 10 a 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L).

A dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente com insuficiência renal crônica. A dose semanal total recomendada é de 75 a 300 UI/kg.

Os dados disponíveis sugerem que pacientes com hemoglobina de base < 6g/dL (< 3,7 mmol/L) podem requerer doses de manutenção maiores que os pacientes com hemoglobina de base > 8 g/dL (> 5 mmol/L).

Pacientes adultos em diálise peritoneal

Em pacientes em diálise peritoneal, sem acesso intravenoso disponível, **Eporex®** pode ser administrado por via subcutânea. O tratamento é dividido em duas fases:

- Fase de Correção:

Dose de 50 UI/kg, duas vezes por semana. Quando necessário, os ajustes de dose devem ser feitos em incrementos de 25 UI/kg, duas vezes por semana em intervalos de pelo menos 4 semanas até que a faixa de concentração da hemoglobina de 10-12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L) seja atingida.

- Fase de Manutenção:

A dose usual para manter a faixa de concentração da hemoglobina de 10-12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L) está entre 25 e 50 UI/kg, duas vezes por semana, em duas injeções idênticas.

Pacientes adultos em pré-diálise (Pacientes adultos em estágio final de insuficiência renal)

Em pacientes com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise, sem acesso intravenoso disponível, **Eporex®** pode ser administrado por via subcutânea. O tratamento é dividido em duas fases:

- Fase de Correção:

Dose de 50 UI/kg, três vezes por semana.

Quando necessário, os ajustes de dose devem ser feitos em incrementos de 25 UI/kg, três vezes por semana em intervalos de pelo menos 4 semanas até que a faixa de concentração da hemoglobina de 10-12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L) seja atingida.

- Fase de Manutenção:

A dose usual para manter a faixa de concentração da hemoglobina está entre 17 e 33 UI/kg, três vezes por semana.

A dose máxima não deve exceder 200 UI/kg três vezes por semana.

Pacientes pediátricos em hemodiálise

O tratamento é dividido em duas fases:

- Fase de Correção:

Dose de 50 UI/kg, três vezes por semana, por via intravenosa. Quando necessário, os ajustes de dose devem ser feitos em incrementos de 25 UI/kg, três vezes por semana em intervalos de pelo menos 4 semanas até que a faixa de concentração da hemoglobina de 9,5-11 g/dL (5,9-6,8mmol/L) seja atingida.

- Fase de Manutenção:

A dose deve ser ajustada a fim de manter a concentração de hemoglobina na faixa desejada de 9,5 g/dL a 11 g/dL (5,9-6,8mmol/L).

Geralmente, crianças com peso inferior a 30 kg requerem uma dose de manutenção maior que as crianças com peso superior a 30 kg e os adultos. Em estudos clínicos, as seguintes doses de manutenção foram observadas em estudos clínicos após 6 meses de tratamento:

	Dose (UI/kg administrada 3x / semana)	
Peso (kg)	Mediana da dose	Dose usual de manutenção
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Os dados disponíveis sugerem que os pacientes com valores basais de hemoglobina muito baixos (hemoglobina < 6,8 g/dL) podem requerer doses de manutenção maiores que os pacientes com hemoglobina inicial mais alta (hemoglobina > 6,8 g/dL).

Pacientes adultos com câncer

A via subcutânea deve ser usada.

A faixa de concentração da hemoglobina deve ser de 10 a 12 g/dL em homens e mulheres e não deve ser excedida.

O tratamento com alfaepoetina deve ser mantido até um mês após o término da quimioterapia. Entretanto, a necessidade de continuar o tratamento deve ser reavaliada periodicamente.

A dose inicial para tratamento da anemia deve ser de 150 UI/kg, 3 vezes por semana.

Em pacientes adultos o tratamento da anemia também pode ser feito com **Eporex**[®] 40.000 UI por via subcutânea uma vez por semana.

Se após 4 semanas de tratamento com a dose inicial, a hemoglobina aumentou em pelo menos 1g/dl (0,6 mmol/L), ou a contagem de reticulócitos aumentou acima do basal em ≥ 40.000 células/ μ l, a dose deve permanecer a mesma.

Se após 4 semanas de tratamento com a dose inicial, a hemoglobina não aumentou em ≥ 1 g/dl (0,6 mmol/L), e a contagem de reticulócitos não aumentou acima do basal em ≥ 40.000 células/ μ l, na ausência de transfusão sanguínea de células vermelhas, a dose deve ser aumentada para 300 UI/kg 3 vezes por semana ou 60.000 UI por semana.

Se após 4 semanas de tratamento de terapia adicional com 300 UI/kg 3 vezes por semana ou 60.000 UI por semana, a hemoglobina aumentou ≥ 1 g/dl ou a contagem de reticulócitos aumentou ≥ 40.000 células/ μ l, a dose deve permanecer a mesma.

Se após 4 semanas de terapia com 300 UI/kg, a hemoglobina tiver aumentado menos que 1 g/dL, a resposta do indivíduo ao **Eprex**[®] é improvável e o tratamento deve ser descontinuado.

Um aumento de hemoglobina > 1 g/dL em 2 semanas ou 2 g/dL em um mês ou níveis de hemoglobina > 12 g/dL devem ser evitados. Se os níveis de hemoglobina aumentam em mais de 1 g/dL por 2 semanas ou 2 g/dL por mês ou se a hemoglobina estiver próxima de 12 g/dL, deve-se reduzir a dose de **Eprex**[®] em cerca de 25 - 50%, dependendo da taxa de aumento da hemoglobina. Se a hemoglobina exceder 12 g/dL, a terapia deve ser descontinuada até que estes níveis caiam para <12 g/dL e então, reinstitui-se a terapia com **Eprex**[®] com uma dose 25% abaixo da dose prévia.

Pacientes portadores de AIDS tratados com zidovudina (AZT)

Antes do início do tratamento com **Eprex**[®] (alfaepoetina), recomenda-se que o nível de eritropoetina sérica seja determinado antes da transfusão. Os dados disponíveis sugerem que os pacientes com níveis séricos de eritropoetina > 500 mUI/mL provavelmente não responderão à terapia com **Eprex**[®] (alfaepoetina).

O tratamento é dividido em duas fases:

- Fase de Correção:

Dose de 100 UI/kg três vezes por semana, por via subcutânea ou intravenosa, durante 8 semanas. Se a resposta não for satisfatória (isto é, redução das necessidades de transfusões ou hemoglobina aumentada) após 8 semanas de tratamento, a dose de **Eprex**[®] pode ser aumentada. Os aumentos de dose devem ser feitos em incrementos de 50-100 UI/kg três vezes por semana em intervalos de pelo menos 4 semanas. Se os pacientes não tiverem respondido satisfatoriamente a uma dose de 300 UI/kg três vezes por semana, é pouco provável que eles responderão a doses maiores.

- Fase de Manutenção:

Após a obtenção da resposta desejada, a dose deve ser titulada para manutenção da hemoglobina entre 10-12 g/dL, baseado em fatores tais como variações na dose de zidovudina e a presença de infecções intercorrentes ou episódios inflamatórios. Se a hemoglobina exceder 13 g/dL, a dose deve ser descontinuada até que a hemoglobina diminua a 12 g/dL. Quando o tratamento é reiniciado, a dose deve ser reduzida em 25% e então titulada para a manutenção da hemoglobina desejada.

Em pacientes portadores de AIDS tratados com zidovudina a concentração de hemoglobina não pode exceder 12g/dL.

Programa de doação de sangue autólogo em pacientes adultos a serem submetidos à cirurgia

Eporex® pode ser administrado após o término de cada procedimento de doação, por via endovenosa.

Para pacientes que necessitam um menor grau de estimulação da eritropoese, um regime de 150-300 UI/kg, duas vezes por semana, demonstrou aumentar a pré-doação autóloga e diminuir o declínio subsequente no hematócrito. Para pacientes com anemia leve (hemoglobina entre 10-13 g/dL) que necessitam de pré-depósito de pelo menos 4 unidades de sangue, recomenda-se a posologia de 600 UI/kg por via intravenosa, duas vezes por semana, por 3 semanas antes da cirurgia.

Pacientes em pré-operatório (que não participam de programa de doação de sangue autólogo)

Deve ser usada a via subcutânea de administração.

A dose recomendada é de 600 UI/kg de **Eporex®**, por semana, durante três semanas antes da cirurgia (dias -21, -14 e -7) e no dia da cirurgia. Caso a cirurgia tenha indicação médica de ocorrer em menos de 3 semanas, a dose de 300 UI/kg deve ser administrada diariamente durante dez dias consecutivos antes da cirurgia, no dia da cirurgia e nos quatro dias imediatamente posteriores à mesma. Esta dose é recomendada para níveis de hemoglobina ≤ 13 g/dL. A administração deve ser interrompida caso a hemoglobina atinja 15 g/dL ou acima e doses adicionais não devem ser administradas.

Como usar

Recomenda-se que a aplicação seja feita por uma pessoa treinada por um profissional de saúde.

O medicamento é para apenas uma única aplicação. O medicamento não deve ser usado e deve ser descartado se o lacre estiver rompido, o líquido apresentar coloração ou partículas em suspensão, o medicamento possa ter sido congelado ou se houve falha na refrigeração.

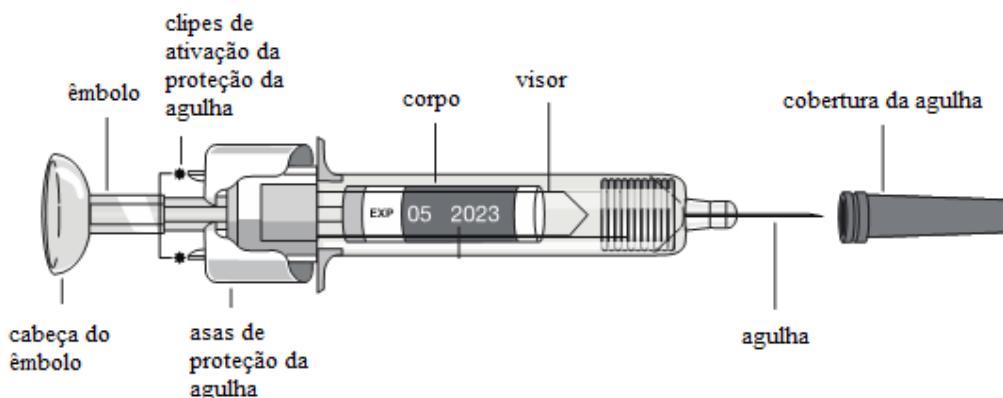
USO SUBCUTÂNEO

A) Cuidados com a seringa preenchida:

1. Retire a seringa da geladeira; a seringa não deve estar congelada. O líquido precisa ficar em temperatura ambiente antes de ser aplicado. Isso pode levar de 15 a 30 minutos para ocorrer. Não remova a tampa da agulha enquanto estiver aguardando para atingir a temperatura ambiente. Nunca deixe **Eporex®** em temperatura ambiente por mais de 60 minutos antes da aplicação da injeção, nem deixe o medicamento exposto ao sol. Nunca aqueça **Eporex®**.
2. Verifique o aspecto do medicamento e se a seringa está com a dose certa e dentro da data de validade, se o líquido está claro e não congelado. Não use **Eporex®** se houver partículas em suspensão dentro da seringa.
3. Não agite a solução, pois isto pode alterar o medicamento, tornando-a inativo.
4. NÃO ADMINISTRE OUTRAS MEDICAÇÕES SIMULTANEAMENTE NA MESMA SERINGA. Apenas uma dose de **Eporex®** deve ser aplicada a partir de cada seringa preenchida ou frasco-ampola. Qualquer fluido que sobrar deve ser descartado. Deve-se tomar cuidado para que a dose correta seja administrada.
5. Como **Eporex®** não contém conservantes, deve ser usado como dose única, desprezando-se possíveis sobras na seringa.

B) Manipulação da seringa com sistema PROTECS™

1. **Eprex®** seringa preenchida (figura a seguir) apresenta dispositivo de segurança (PROTECS™) o qual contribui para a prevenção de acidentes perfuro-cortantes.



2. Segure a seringa preenchida pelo corpo com a agulha coberta apontando para cima.

Não segure pela cabeça do êmbolo, êmbolo, cobertura da agulha ou asa de proteção da agulha.

Não puxe o êmbolo de volta, em nenhum momento.

Não remova a cobertura da agulha da seringa preenchida até o momento de realizar a aplicação de EPREX®.

Para evitar a ativação do dispositivo de segurança antes da aplicação do medicamento, **não toque nas marcas (clipes) de ativação na extremidade da seringa** (indicado pelo * na figura anterior).

3. Para remover a proteção da agulha, segure o corpo da seringa. Retire cuidadosamente a proteção da agulha sem girar. Não empurre o êmbolo, não toque na agulha nem agite a seringa.



C) Aplicação do Eprex® PROTECS™:

1. Lave as mãos.

2. Selecione o local para aplicação: pode-se utilizar, por exemplo, a face anterior da coxa, os braços ou a parede abdominal anterior (longe do umbigo). O volume máximo por local de injeção é 1 mL. Portanto, no caso de volumes maiores, deve-se utilizar mais de um local de aplicação.

3. A área de aplicação deve ser desinfetada com álcool antes da aplicação.
4. Faça uma prega cutânea usando o polegar e o indicador. Não aperte.
5. Introduza a agulha por inteiro.
6. Empurre o êmbolo com o polegar o máximo possível para injetar todo o líquido. Empurre de maneira lenta e constante, mantendo a prega cutânea. O protetor de agulha será ativado somente quando a dose tiver sido administrada por inteiro. Você deve ouvir um clique quando o dispositivo de segurança PROTECS™ for ativado.
7. Depois de empurrar o êmbolo até o fim, retire a agulha e solte a pele.
8. Lentamente, retire o polegar do êmbolo. Quando você soltar o êmbolo, o protetor cobre a agulha por inteiro.



D) Cuidados após aplicação do Eprex® PROTECS™

1. Quando a agulha é retirada da pele, pode haver um sangramento no local da injeção. Passe um algodão com antisséptico no local da aplicação e comprima por alguns segundos depois da injeção.
2. Descarte a seringa usada em um recipiente seguro.

USO INTRAVENOSO

Antes da administração intravenosa, verificar o item anterior “Cuidados com a seringa preenchida”.

A injeção deve ser aplicada durante 1 a 5 minutos, dependendo da dose total. Em pacientes em hemodiálise, a medicação deve ser aplicada durante ou após a sessão de diálise. Para lavar o sistema de administração e garantir uma injeção satisfatória do medicamento na circulação, a injeção deve ser seguida por 10 mL de solução salina. Injeções mais lentas, durante 5 minutos, podem ser benéficas em pacientes que apresentem efeitos colaterais do tipo gripal. Eprex® não deve ser administrado em infusão ou combinado a outras soluções parenterais.

REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente durante o tratamento com alfaepoetina é o aumento dose-dependente da pressão arterial ou piora da hipertensão arterial pré-existente. Deve ser feito, portanto, um monitoramento da pressão arterial, particularmente no início do tratamento. As reações adversas mais frequentes em estudos clínicos da alfaepoetina são diarreia, náusea, vômito, febre e cefaleia. Sintomas gripais podem ocorrer principalmente no início do tratamento.

Incidência aumentada de eventos trombóticos vasculares foi observada em pacientes recebendo ESA.

Reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea (inclusive urticária), reação anafilática e angioedema foram relatadas.

Crise hipertensiva com encefalopatia e convulsões requerendo atenção imediata de um médico e cuidados intensivos foram relatados durante o tratamento com alfaepoetina nos pacientes com pressão arterial normal ou baixa. Atenção particular deve ser dada a súbita e lancinante enxaqueca como um possível sinal de advertência.

Experiência de estudos clínicos

De um total de 3559 indivíduos em 27 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo ou tratamento padrão, o perfil de segurança da alfaepoetina foi avaliado em 2136 pacientes com anemia, incluindo: 228 indivíduos com insuficiência renal crônica tratados com alfaepoetina em 4 estudos em insuficiência renal crônica [2 estudos em pré-diálise (N=131 indivíduos com IRF expostos ainda não em diálise) e 2 em diálise (N=97 indivíduos com IRC expostos em diálise)]; 1404 indivíduos com câncer expostos em 16 estudos de anemia devido à quimioterapia; 144 indivíduos expostos em 4 estudos em infecção por HIV; 147 indivíduos expostos em 2 estudos para doação de sangue autóloga; e 213 indivíduos expostos em 1 estudo no cenário pré-operatório. As reações adversas a medicamento relatadas por $\geq 1\%$ dos sujeitos tratados com alfaepoetina nestes estudos são apresentadas na Tabela a seguir.

Resumo das reações adversas relatadas por ≥1% dos indivíduos em estudos clínicos com alfaepoetina

	Insuficiência renal crônica											
	Pré-diálise		Diálise		Oncologia		HIV		DSA		Cirurgia	
	EPO	Placebo	EPO	Placebo	EPO	Não ESA	EPO	Placebo	EPO	Não ESA	EPO	Placebo
Classe de sistema / órgão	N=131	N=79	N=97	N=46	N=1404	N=930	N=144	N=153	N=147	N=112	N=213	N=103
Reação adversa	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Distúrbios gastrintestinais												
náusea	14 (11)	10 (13)	23 (24)	13 (28)	265 (19)	193 (21)	36 (25)	39 (25)	26 (18)	11 (10)	96 (45)	46 (45)
diarreia	16 (12)	8 (10)	7 (7)	4 (9)	168 (12)	102 (11)	43 (30)	51 (33)	5 (3)	7 (6)	18 (8)	12 (12)
vômito	12 (9)	6 (8)	9 (9)	8 (17)	173 (12)	134 (14)	21 (15)	24 (16)	7 (5)	1 (1)	36 (17)	14 (14)
Distúrbios gerais e condições nos locais de aplicação												
calafrios	6 (5)	2 (3)	10 (10)	3 (7)	33 (2)	32 (3)	5 (3)	14 (9)	8 (5)	4 (4)	12 (6)	1 (1)
sintomas gripais	1 (1)	NR	9 (9)	6 (13)	23 (2)	10 (1)	3 (2)	1 (1)	4 (3)	1 (1)	1 (<1)	NR
reação no local da injeção	14 (11)	16 (20)	1 (1)	NR	42 (3)	31 (3)	14 (10)	13 (9)	NR	1 (1)	39 (18)	19 (18)
febre	4 (3)	4 (5)	9 (9)	6 (13)	189 (13)	130 (14)	61 (42)	52 (34)	7 (5)	3 (3)	37 (17)	27 (26)
edema periférico	9 (7)	10 (13)	NR	NR	72 (5)	34 (4)	7 (5)	5 (3)	2 (1)	2 (2)	14 (7)	4 (4)
Distúrbios metabólicos e nutricionais												
hiperpotassemia	3 (2)	3 (4)	10 (10)	2 (4)	2 (<1)	2 (<1)	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo												
artralgia	16 (12)	6 (8)	23 (24)	3 (7)	45 (3)	43 (5)	5 (3)	11 (7)	3 (2)	3 (3)	5 (2)	3 (3)
dor óssea	1 (1)	NR	6 (6)	1 (2)	47 (3)	26 (3)	3 (2)	NR	NR	1 (1)	1 (<1)	NR
mialgia	3 (2)	1 (1)	6 (6)	NR	46 (3)	25 (3)	8 (6)	9 (6)	2 (1)	3 (3)	2 (1)	NR

	Insuficiência renal crônica											
	Pré-diálise		Diálise		Oncologia		HIV		DSA		Cirurgia	
	EPO	Placebo	EPO	Placebo	EPO	Não ESA	EPO	Placebo	EPO	Não ESA	EPO	Placebo
Classe de sistema / órgão	N=131	N=79	N=97	N=46	N=1404	N=930	N=144	N=153	N=147	N=112	N=213	N=103
Reação adversa	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
dor em extremidade	7 (5)	7 (9)	15 (15)	2 (4)	37 (3)	19 (2)	10 (7)	13 (8)	6 (4)	2 (2)	7 (3)	4 (4)
Distúrbios do sistema nervoso												
convulsão	1 (1)	2 (3)	2 (2)	NR	12 (1)	4 (<1)	2 (1)	2 (1)	NR	NR	NR	NR
cefaleia	22 (17)	14 (18)	33 (34)	20 (43)	98 (7)	50 (5)	28 (19)	32 (21)	17 (12)	16 (14)	25 (12)	9 (9)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino												
tosse	5 (4)	1 (1)	9 (9)	8 (17)	98 (7)	66 (7)	37 (26)	22 (14)	2 (1)	2 (2)	10 (5)	NR
congestão do trato respiratório	NR	NR	9 (9)	2 (4)	NR	NR	1 (1)	NR	NR	NR	NR	NR
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo												
erupção cutânea	8 (6)	6 (8)	11 (11)	2 (4)	93 (7)	47 (5)	36 (25)	19 (12)	3 (2)	2 (2)	8 (4)	2 (2)
Distúrbios vasculares												
embolismo e trombose	2 (2)	NR	15 (15)	2 (4)	76 (5)	33 (4)	7 (5)	1 (1)	6 (4)	3 (3)	18 (8)	6 (6)
trombose de veia profunda	NR	NR	NR	NR	24 (2)	6 (1)	NR	NR	2 (1)	2 (2)	10 (5)	3 (3)
trombose	NR	NR	4 (4)	1 (2)	18 (1)	6 (1)	NR	NR	2 (1)	NR	3 (1)	NR
hipertensão	35 (27)	20 (25)	32 (33)	5 (11)	43 (3)	24 (3)	3 (2)	4 (3)	NR	2 (2)	23 (11)	9 (9)

DSA = doação de sangue autólogo; NR = não relatado.

^a Erupção cutânea inclui urticária e angioedema.

^b Inclui eventos arterial e venoso, fatal e não fatal, tais como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose da retina, trombose arterial (incluindo infarto do miocárdio), acidentes vascular cerebral (isto é, derrame incluindo infarto cerebral e hemorragia cerebral), ataques de isquemia transitória e trombose de “shunt” (incluindo equipamento de diálise) e trombose em aneurismas de shunt arteriovenoso.

^c hipertensão inclui crise hipertensiva e hipertensão.

Dados de pós-comercialização

As reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com alfaepoetina, por frequência da categoria estimada a partir de relatos espontâneos, estão apresentadas a seguir.

A Aplasia Pura de Células Vermelhas mediada por anticorpos foi muito raramente relatada (<1/10.000 caso por paciente/ano) após meses a anos de tratamento com **Eporex®**.

Reação muito rara (<1/10.000):

Distúrbios do sangue e sistema linfático: Aplasia Pura de Células Vermelhas mediada por anticorpos; trombocitemia.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

A margem de segurança terapêutica de **Eporex®** é muito ampla. A superdose por alfaepoetina pode produzir efeitos que são derivados dos efeitos farmacológicos do hormônio. Flebotomia pode ser realizada na ocorrência de níveis excessivamente altos de hemoglobina. Deve-se tomar cuidados adicionais de suporte de acordo com o necessário.

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

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.3337

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira - CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Cilag AG

Schaffhausen - Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos – SP
CNPJ 51.780.468/0002-68

SAC 0800 7011851
www.janssen.com.br

® Marca Registrada

Venda sob prescrição médica.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0501642/14-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	N/A	VPS/VP	Solução injetável de 2.000 UI/mL; 4.000 UI/mL e 10.000 UI/mL de alfaepoetina, em embalagens com 6 seringas preenchidas e 40.000 UI/mL de alfaepoetina, em embalagem com 1 seringa preenchida.
03/09/2014	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	06/08/2014	0645121/14-7	Alteração de Texto de Bula	25/08/2014	“POSOLOGIA E MODO DE USAR”	VP/VPS	Solução injetável de 2.000 UI/mL; 4.000 UI/mL e 10.000 UI/mL de alfaepoetina, em embalagens com

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		RDC 60/12							6 seringas preenchidas e 40.000 UI/mL de alfaepoetina, em embalagem com 1 seringa preenchida.