

# ERITROPOIETINA

CHRON EPIGEN INDÚSTRIA E COMERCIO LTDA - CNPJ 04.415.365/0001-38

## SOLUÇÃO INJETAVEL

Solução injetável, 2.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL.

Solução injetável, 3.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL.

Solução injetável, 4.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL.

Solução injetável, 10.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL.

## BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

### ERITROPOIETINA

#### APRESENTAÇÕES:

Solução injetável, 2.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL.

Solução injetável, 3.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL.

Solução injetável, 4.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL.

Solução injetável, 10.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL.

#### USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### COMPOSIÇÃO

COMPONENTES	Quantidade por apresentação			
Eritropoietina humana recombinante	2.000UI	3.000UI	4.000UI	10.000UI
Albumina humana	2,5mg	2,5mg	2,5mg	2,5mg
Cloreto de sódio	5,8mg	5,8mg	5,8mg	5,8mg
Citrato de sódio	5,8mg	5,8mg	5,8mg	5,8mg
Ácido cítrico	0,06mg	0,06mg	0,06mg	0,06mg
Água para injeção	qsp 1,0mL	qsp 1,0mL	qsp 1,0mL	qsp 1,0mL

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

A eritropoietina humana recombinante é indicada para o tratamento de anemia associada à falência renal crônica, anemia em pacientes com câncer tratados com quimioterapia e para a mobilização de hemácias em período peri-operatório em cirurgias eletivas.

##### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado estudo clínicos, duplo-cego, durante 26 semanas, com grupo controle tratado com placebo, 118 pacientes anêmicos submetidos a diálise com média de hemoglobina de aproximadamente 7g/dL foram tratados com eritropoietina humana recombinante e Placebo. Ao final do estudo, a hemoglobina média subiu para cerca de 11g/dl nos pacientes tratados com a eritropoietina humana recombinante e permaneceu inalterado em pacientes que receberam Placebo.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

A primeira evidência da existência de um regulador da hematopoese surgiu em 1906 quando Carnot e De Flandre demonstraram o aumento na contagem de hemácias em coelhos normais após injeção de plasma de coelhos anêmicos por hemorragia (1). Quase 40 anos depois, Bondsdorff e Jalavisto (2) demonstraram que tal regulador era responsável apenas pelo aumento no número de hemácias circulantes. Dessa forma, introduziram o termo eritropoietina usado até hoje. Em 1950, Reismann demonstrou que hipóxia estimula a produção de eritropoietina (3). Em 1957, Jacobson e colaboradores relataram que o rim é o sítio de produção de eritropoietina (4). Em 1977, esta proteína foi purificada da urina de pacientes com anemia aplásica por Miyake et al (5), enquanto Jacobs et al e Lin et al (6,7) determinaram a sequência de nucleotídeos do gen da eritropoietina em 1985. Em 1987, Eschbach e Adamson publicaram o primeiro estudo clínico com eritropoietina em pacientes renais (8). Desde então a eritropoietina tem sido usada com sucesso no tratamento da anemia associada ao câncer, infecção por HIV, artrite reumatóide, mielodisplasia, hemoglobinopatias, gravidez e pós-parto assim como na anemia do prematuro. Além disso, a eritropoietina pode ser utilizada como tratamento adjuvante na transfusão de sangue autólogo (9,10). A Eritropoietina circulante é uma glicoproteína com 165 aminoácidos e alta taxa de glicosilação. O grau de glicosilação da eritropoietina é muito importante visto ser o fator determinante no seu clearance do plasma pelo fígado (12). O Rim, em particular as células intersticiais peritubulares, é o principal sítio de produção de eritropoietina em adultos (13). O fígado é o principal sítio no feto (14). Durante hipóxia severa porém, o fígado contribui com até 33% da eritropoietina produzida nos animais adultos (16).

Baixos níveis de RNA para eritropoietina foram detectados no cérebro e baço de ratos submetidos à hipóxia (17). Estes resultados sugerem um possível papel fisiológico adicional da eritropoietina que não a eritropoese visto que a barreira hemato-encefálica no cérebro impediria que a eritropoietina encontrasse os progenitores na medula óssea. Eritropoietina protege os progenitores eritróides da morte celular programada (19), permitindo que estes proliferem e se diferenciem em eritrócitos. Redução na tensão de O<sub>2</sub> é o estímulo primário à produção de eritropoietina. A eritropoietina exerce seu efeito através da ligação a um receptor específico. Células em um estágio intermediário entre CFU-E e proeritroblasto apresentam o maior número de receptores de eritropoietina (20). Os seguintes eventos ocorrem após a ligação da eritropoietina ao seu receptor: aumento da entrada de cálcio; aumento da fosforilação do receptor e de diversas proteínas intracelulares; aumento da internalização de glicose após 1 hora; aumento do número de receptores de transferrina em 6 horas; aumento da síntese de hemoglobina em 12 horas; síntese de proteínas da membrana de hemácias e enucleação após 12 a 14 horas (22,23).

#### Farmacocinética

##### Absorção

Após administração subcutânea, a absorção da eritropoietina humana recombinante é lenta. A concentração plasmática máxima é atingida em média 18 horas após administração.

#### Distribuição

O tempo de meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 - 20h. A área sob a curva de 0 a 48h após administração subcutânea corresponde a 15% do valor obtido após administração intravenosa de dose equivalente.

#### Eliminação

Ocorre em média de 4-13 horas após a administração. A meia-vida de eliminação é geralmente maior após as primeiras doses (>7horas) do que depois de duas ou mais semanas de tratamento (6,2 horas após 7 doses e 4,6 horas após 24 doses).

#### 4. CONTRA INDICAÇÕES

A eritropoietina humana recombinante é contra indicada para pacientes com hipersensibilidade à eritropoietina humana recombinante ou a qualquer outro componente da fórmula, sensíveis a derivados de células de mamíferos, pessoas com hipertensão e para pessoas com infecções pré-existent.

#### Gravidez e Lactação

A segurança da eritropoietina humana recombinante em grávidas não foi estabelecida. O médico deve avaliar se este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez para verificar se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. Deve-se tomar cuidado com o uso deste medicamento por mulheres que estejam amamentando, pois não se sabe se a eritropoietina humana recombinante é excretada no leite humano.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O hematócrito deve ser monitorado regularmente, uma vez por semana na fase inicial do tratamento e uma vez a cada duas semanas na fase de manutenção, para evitar eritropoese excessiva, o hematócrito não deve ser maior que 36%. O tratamento com eritropoietina humana recombinante deve ser interrompido se ocorrer eritropoese excessiva.

Os hábitos alimentares devem ser alterados para evitar excesso de potássio. Se ocorrer excesso de potássio, a dose deve ser ajustada de acordo com a recomendação médica.

Atenção deve ser dispensada a pacientes com sintomas como infarto do miocárdio, pulmão, cérebro e manifestações alérgicas.

Deve ser feita a reposição de ferro, caso o nível de ferritina sérica esteja abaixo de 100ng/mL ou a saturação de transferrina esteja menor que 20%. Caso o paciente não responda ou não mantenha resposta à terapia com eritropoietina humana recombinante, devem ser considerados os possíveis motivos: deficiência de ácido fólico ou vitamina B12, intoxicação por alumínio.

As seringas preenchidas são de dose única, não devendo ser reutilizadas após a administração.

Este medicamento pode causar doping.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observadas evidências de interações medicamentosas entre eritropoietina humana recombinante e outros fármacos durante os ensaios clínicos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A eritropoietina humana recombinante deve ser mantida sob refrigeração (2 - 8°C). Não deve ser congelada. Deve ser protegida da luz. A eritropoietina humana recombinante tem validade de 24 meses a partir de sua data de 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.

A eritropoietina humana recombinante é um líquido transparente e incolor, sem partículas visíveis. Apenas soluções incolores, transparentes devem ser injetadas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes da administração, a solução de eritropoietina humana recombinante deve ser analisada quanto à presença de partículas visíveis. Apenas soluções incolores, transparentes ou levemente opacas devem ser injetadas. A solução não deve ser agitada. Antes da injeção deve-se aguardar a solução estar à temperatura ambiente. Utilizando técnicas assépticas, deve-se remover o lacre do frasco-ampola contendo eritropoietina humana recombinante, inserir uma seringa com agulha estéril no frasco-ampola e aspirar o conteúdo desejado. Utilizando técnicas assépticas, deve-se remover o lacre do frasco-ampola contendo eritropoietina humana recombinante, inserir uma agulha com seringa estéril no frasco-ampola e aspirar o conteúdo desejado. No caso de seringa preenchida deve-se abrir a embalagem externa da seringa preenchida, retirar a proteção de borracha da agulha e administrar a injeção diretamente por via intravenosa ou subcutânea. A injeção no paciente deve ser lenta para evitar desconforto na área injetada. O material utilizado deve ser descartado de acordo com as exigências locais. Pacientes com falência renal crônica: eritropoietina humana recombinante deve ser administrada sob supervisão médica através de injeção por via intravenosa ou subcutânea, 2 a 3 vezes na semana. A dose deve ser ajustada de acordo com o grau de anemia, idade e outros fatores relacionados. O tratamento com eritropoietina humana recombinante é dividido em dois estágios: fase inicial e fase de manutenção. Para a fase inicial, a dose recomendada é de 100-150UI/Kg/semana para pacientes sob hemodiálise e diálise peritoneal contínua e 75-100UI/Kg/semana para pacientes que não estejam sob diálise. A dose pode ser elevada de 15-30UI/Kg quatro semanas após o início da terapia se o aumento do hematócrito tiver sido inferior a 0,5% por semana. Porém, o aumento máximo na dose não deve exceder 30UI/Kg semanal e o hematócrito não deve exceder 36%. Para a fase de manutenção, a dose deve corresponder a 2/3 da dose inicial tão logo o hematócrito atinja 30-33% ou a hemoglobina atinja 100-110g/L. O hematócrito deve ser monitorado a cada 2-4 semanas para que estes parâmetros sejam mantidos em

um nível apropriado. Recomenda-se injeção intravenosa aos pacientes sob diálise e subcutânea aos pacientes sob diálise peritoneal e aqueles que não estejam sob diálise. Mobilização peri-cirúrgica de hemácias: Pacientes com cirurgia programada, apresentando hemoglobina entre 100-130g/L devem receber 150UI/Kg de eritropoietina humana recombinante por via subcutânea, 3 vezes por semana, iniciando 10 dias antes da cirurgia até 4 dias após. eritropoietina humana recombinante pode aliviar a anemia associada com a cirurgia, reduzir a necessidade de transfusões peri-cirúrgicas e corrigir a anemia pós-cirúrgica. Suplemento férrico deve ser administrado para evitar a falta de ferro. Pacientes com câncer sob quimioterapia: O tratamento com eritropoietina humana recombinante não é recomendado a pacientes com níveis endógenos de eritropoietina superiores a 200mUI/mL. Pacientes com níveis endógenos basais inferiores respondem mais vigorosamente ao tratamento que pacientes com níveis superiores. A dose inicial recomendada é de 150UI/Kg/aplicação, por via subcutânea, 3 vezes por semana durante 4 a 8 semanas. Se a resposta não for satisfatória (não reduzir a necessidade de transfusões ou aumentar o hematócrito após 8 semanas de terapia) a dose de eritropoietina humana recombinante pode ser elevada até 200UI/kg/aplicação, 3 vezes por semana. Se o hematócrito exceder 40%, a dose de eritropoietina humana recombinante deve ser interrompida até que o hematócrito alcance 36%. A dose de eritropoietina humana recombinante deve ser reduzida em 25% quando o tratamento for recommçado e ajustada para manter o hematócrito desejado. O aumento na dose deve ser interrompido quando o hematócrito exceder 40% ou o aumento deste exceder 4% em um período de duas semanas.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações gerais: Raros pacientes em fase inicial do uso do medicamento apresentam dor de cabeça, dor muscular, artrite. A maioria melhora com tratamento sintomático sem influenciar na continuidade do uso do medicamento. Nos casos específicos em que os sintomas persistirem, deve-se consultar o médico sobre a necessidade de interromper o uso do medicamento.

Hipertensão: Aumento da pressão sanguínea tem sido relatado como o principal efeito adverso.

Eventos trombóticos: Existem raros relatos de eventos trombo-embolísticos sérios ou não usuais incluindo tromboflebite migratória, trombose micro-vascular, embolia pulmonar e trombose da artéria da retina e veias renais.

Reações alérgicas: Não existe relato de reação alérgica anafilática associada com a administração de eritropoietina humana recombinante. Rash cutâneo e urticária foram raramente observados e quando relatados foram suaves e transitórios. Não existem evidências de desenvolvimento de anticorpos contra eritropoietina humana recombinante até o momento, incluindo pacientes que receberam eritropoietina humana recombinante durante 4 anos. Apesar disso, no caso de ocorrência de reação anafilática o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e terapia apropriada deve ser iniciada.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em: [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10.SUPERDOSE

A quantidade máxima que pode ser seguramente administrado em doses únicas ou múltiplas não foi determinada. Terapia com doses acima da recomendada pode resultar em policitemia. Em caso de

doses acima da recomendada, a mesma deve ser reduzida de acordo com a dose recomendada ou suspender o uso.

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

#### Referências:

- 1.CARNOT C, DE FLANDRE C.; Sur l'activit himopoetique du sirum au cours de la riginiration du sang; CR Acad Sci Paris 1906; 143:432-435.
- 2.BONDSORFF E, JALAVISTO E; A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis; Acta Physiol Scand 1948; 16:150-170.
- 3.REISSMANN KR; Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia; Blood 1950; 5:372-380.
- 4.JACOBSON LO, GOLDWASSER E, FRIED W, PTZAK L; Role of the kidney in erythropoietin; Nature 1957; 179:633-634.
- 5.MIYAKE T, KUNG CKH, GOLDWASSER E; Purification of human erythropoietin; J Biol Chem 1977; 252:5558-5564.
- 6.JACOBS K, SHOEMAKER C, RUNDERSFORT R, NEIL SD, KAUFMAN RJ et al; Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin; Nature 1985; 313:806-810.
- 7.LIN FK, SUGGS S, LIN CH, BROWNE JK et al; Cloning and expression of the human erythropoietin gene; Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82:7580-7584.
- 8.ESCHBACH JW, EGRIE JC, DOWNING MR, BROWNE JK, ADAMSON JW; Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin; N Engl J Med 1987; 316:73-7.
- 9.BERIS P, MERMILLOD B, LEVY G et al; Recombinant human erythropoietin as adjuvant treatment for autologous blood donation. A prospective study; Vox Sang 1993; 65:212-218.
- 10.DE PREE C, MERMILLOD B, HOFFMEYER P, BERIS P; Recombinant human erythropoietin as adjuvant treatment for autologous blood donation in elective surgery with large blood needs: a randomized study; Transfusion 1997; 37:708-714.
- 11.LAI PH, EVERETT R, WANG FF et al; Structural characterization of human erythropoietin of human erythropoietin; J Biol Chem 1986; 261:3116-3121.
- 12.TSUDA E, KAWANISHI G, UEDA M, MASADA S, SASAKI R.; The role of carbohydrate in recombinant human erythropoietin; Eur J Biochem 1990; 188:405-411.
- 13.BACHMANN S, LE HIR M, ECKARDT KU; Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin; J. Histochem Cytochem 1993; 41: 335-341.
- 14.ZANJANI ED, POSTER J, BURLINGTON H, et al. Liver as the site of EPO formation in the fetus. J Lab Clin Med 1997; 89:640-644.
- 15.ZANJANI ED, ASCENSAO JL, MCGLAVE PB, et al. Studies on the liver to kidney switch of erythropoietin production J Clin Invest 1981; 67: 1183-1188.
- 16.ECKARDT KU, RATCLIFFE PJ, TAN CC, BAUER C, KURTZ A. Age-dependent expression of the erythropoietin gene in rat liver and kidneys. J Clin Invest 1992; 89: 753-760.
- 17.TAN CC, ECKARDT KU, FIRTH TD, RATCLIFFE PJ Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin mRNA in response to graded anemia and hypoxia. Am J Physiol 1992; 263: F474-F481.
- 18.FISHER JW. Erythropoietin: Physiologic and pharmacologic aspects. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.

1997; 216:358-369.

19.KOURY MJ, BONDURANT MC. Erythropoietin retards DNA break-down and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. Science 1990; 248: 378-381.

20.SAWADA K, KRANTZ SB, DAI C-H et al. Purification of human blood burst-forming units-erythroid and demonstration of the evolution of erythropoietin receptors. J Cell Physiol 1990; 142: 219-230.

21.GREGG XT, PRCHAL J. Erythropoietin receptor mutations and human disease. Semin Hematol 1997; 34: 70-76

22.DUSANTER-FOURT I, CASADEVEALL N, LACOMBE C, et al. Erythropoietin induces the tyrosine phosphorylation of its own receptor in human erythropoietin responsive cells. J Biol Chem 1992; 267: 10670-10675.

23.KRANTZ SB. Erythropoietin, Blood 1991; 77: 419-434.

#### DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.5625.0002

Farmacêutico Responsável: Hernani Ramos dos Santos

CRF-RJ nº 13.688

Fabricado por: Shenyang Sunshine Pharmaceutical Co., LTD, Shenyang, China

Importado por: Chron Epigen Indústria e Comércio Ltda

Av. Carlos Chagas Filho, 791 - Cidade Universitária

CEP: 21941-904 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil

CNPJ: 04.415.365/0001-38

Tel/Fax: 55 21 2290-7359

SAC(21)2260-9660

[www.chronepigen.com.br](http://www.chronepigen.com.br)

e-mail: [chron@chronepigen.com.br](mailto:chron@chronepigen.com.br)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta Bula foi aprovada em 28/07/2014

Anexo B  
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014	n/a	10463-PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Inclusão inicial de acordo com RDC 60/12 e RDC 47/09	VP e VPS	2.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL 3.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL 4.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL 10.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL
28/07/2014	n/a	10456 - PRODUTO BIOLOGICO– Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2014	0608086143	10279- PRODUTO BIOLOGICO – Alteração de Texto de Bula	28/07/2014	Inclusão de nova apresentação de seringa preenchida	VPI e VPS1	Solução injetável, 2.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL. Solução injetável, 3.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL. Solução injetável, 4.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL. Solução injetável, 10.000 UI/mL: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com 1mL e 1,6 e 12 seringas preenchidas com 1 mL.

