

EPREX®

(alfaepoetina)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
solução injetável

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

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 (PROTECSTM):

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 AO PACIENTE

PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Você deve ler atentamente esta bula antes de começar o tratamento com **Eprex®** (alfaepoetina). Estas informações não substituem as orientações do seu médico. Você e seu médico devem conversar a respeito das suas condições médicas antes do início e durante o tratamento com **Eprex®**. Se houver alguma informação que você não entenda ou se você necessitar de esclarecimentos adicionais, consulte o seu médico, que ele poderá orientá-lo.

Eprex® 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 mielossupressora;
- na anemia do paciente com AIDS e submetido ao tratamento com zidovudina (AZT);
- no programa de doação sanguínea autóloga para facilitar a coleta de sangue autólogo e diminuir o risco de transfusões alogênicas em pacientes com anemia moderada (hemoglobina entre 10-13 g/dL e sem deficiência de ferro). Esses pacientes serão submetidos à 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 10-13 g/dL), o paciente não deve estar em programa de doação sanguínea autóloga e a perda de sangue esperada deve ser moderada (900-1800 mL).

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A eficácia de **Eprex®** é medida pelo aumento da hemoglobina (quantidade de células vermelhas no sangue). O aumento da hemoglobina não é imediato. Geralmente leva algumas semanas para que a hemoglobina comece a aumentar. O tempo e a dose de **Eprex®** necessários para promover o aumento variam de acordo com cada paciente.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os 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.

Hipersensibilidade (alergia) a qualquer componente da fórmula do medicamento.

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

Pressão alta não controlada com medicamento.

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 à 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.

O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências

Avise seu médico se você apresentar ou já tiver apresentado alguma das seguintes condições:

- hipertensão arterial (pressão arterial aumentada);
- doença do coração (como angina);
- distúrbios da circulação sanguínea, resultando em pontadas e agulhadas, mãos ou pés frios ou cãimbras musculares nas pernas;
- distúrbios de coagulação sanguínea;
- ataques epilépticos ou convulsões;

- câncer;
- anemia de outras causas;
- insuficiência hepática.

Informe seu médico se você não puder utilizar medicamentos para “afinar” o sangue.

Se você for atendido em um hospital ou por outro médico para qualquer tratamento ou for submetido a um exame de sangue, lembre-se de informar que você está usando **Eprex®**, pois **Eprex®** pode alterar os resultados.

Informe seu médico se você apresenta quaisquer outros problemas médicos, uma vez que eles podem interferir no uso de **Eprex®**.

Mulheres com insuficiência renal crônica podem ter a menstruação interrompida. Algumas destas mulheres podem ter reinício do ciclo menstrual após correção da anemia com **Eprex®**. Assim, antes de iniciar o uso de **Eprex®**, as mulheres devem conversar com seu médico sobre a necessidade de usar métodos para prevenir a gravidez.

Lembre-se de informar o seu médico se você usou **Eprex®** ou outro medicamento a base de epoetina no passado e se sua anemia piorou.

Informe seu médico imediatamente se você começar a sentir cansaço, tontura ou falta de ar. Estes sintomas podem significar resposta inadequada à alfaepoetina e as causas mais frequentes são deficiência de ferro, infecções, inflamações, deficiência de vitaminas, perda de sangue e outros. Em pacientes com insuficiência renal, os sintomas de cansaço, tontura ou falta de ar podem raramente estar relacionados a baixa produção de células vermelhas pela medula óssea. Apenas o seu médico saberá identificar o problema e resolvê-lo.

- A pressão arterial deve ser adequadamente monitorada e controlada, se necessário, se você estiver 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 se você apresentar epilepsia, história de convulsões, ou condições médicas associadas a uma predisposição para atividade convulsiva, tais como infecções do SNC e metástases cerebrais.

- **Eprex®** deve ser usado com cautela se você apresentar insuficiência hepática crônica. A segurança da alfaepoetina não foi estabelecida em pacientes com disfunção hepática. Devido ao reduzido metabolismo, se você apresentar eritropoese (produção de eritrócitos) aumentada com a alfaepoetina.

- A incidência aumentada de eventos trombóticos vasculares foi observada em pacientes recebendo agentes estimulantes de eritropoese (ESAs), incluindo tromboses arteriais e venosas e embolia (incluindo alguns desfechos fatais), tais como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose da retina e infarto do miocárdio. Adicionalmente, 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 se você apresentar fatores de risco pré-existentes.

- A sua 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 regrediria durante o curso do tratamento. Além disso, o desenvolvimento de trombocitemia (aumento de plaquetas) 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.
- 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.
- **Eprex®** deve ser usado com cautela se você apresentar porfiria.
 - Agentes estimulantes de eritropoese (ESAs) não são necessariamente equivalentes. Portanto, somente mude de agente estimulante da eritropoese (como **Eprex®**) para outro agente com autorização de um médico.

Pacientes com insuficiência renal

Se você apresentar insuficiência renal crônica, e é tratado com alfaepoetina, os níveis de hemoglobina devem ser determinados regularmente até a sua estabilização e periodicamente após esta.

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.

Tromboses do “shunt” ocorreram em pacientes em hemodiálise, especialmente naqueles com tendência à hipotensão (pressão baixa) ou cuja fistula arteriovenosa exibe 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.

Os eletrólitos séricos devem ser monitorados se você apresentar insuficiência renal crônica. Se for detectado nível sérico de potássio elevado ou em elevação, além do tratamento apropriado da hiperpotassemia (excesso de potássio), 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 (fechamento) do sistema de diálise.

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.

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

Pacientes com câncer

Os níveis de hemoglobina devem ser determinados regularmente se você estiver com câncer e está recebendo alfaepoetina, até a sua estabilização e depois periodicamente.

Há uma preocupação que os ESAs possam estimular o crescimento de tumores.

A decisão de administrar tratamento com eritropoetina recombinante deve ser baseada na avaliação do risco/benefício com participação do próprio paciente.

Em pacientes com câncer recebendo quimioterapia, deve-se levar em consideração uma demora de 2-3 semanas entre a administração de eritropoetina 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-dação de sangue autólogo

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

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

Se você for submetido a cirurgia ortopédica eletiva de grande porte, você deve receber profilaxia antitrombótica adequada, uma vez que eventos trombóticos e vasculares podem ocorrer em pacientes cirúrgicos, especialmente naqueles com doença cardiovascular subjacente. Além disso, recomenda-se precaução especial caso você apresente 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 trombóticos/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 **Eprex®** não é recomendado em pacientes em pré-operatório com valores basais de hemoglobina superiores a 13 g/dL.

Precauções

Eprex® não deve ser usado:

- após o prazo de validade do medicamento;
- se o lacre estiver rompido;
- se o líquido apresentar coloração ou partículas em suspensão;
- se você souber ou achar que **Eprex®** pode ter sido accidentalmente congelado;
- se houver uma falha no funcionamento da geladeira;
- se você souber ou suspeitar que **Eprex®** tenha sido deixado a temperatura ambiente por mais de 60 minutos antes da injeção.

Interações Medicamentosas

Embora **Eprex®** normalmente não reaja com outros medicamentos, informe seu médico se você estiver usando ou tenha recentemente usado alguma outra medicação.

Se você estiver tomando um fármaco (medicamento) conhecido por ciclosporina (para suprimir seu sistema imune após um transplante), seu médico deve solicitar testes sanguíneos especiais para verificar os níveis de ciclosporina enquanto você estiver utilizando **Eprex®**.

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

Eprex® (alfaepoetina) deve ser utilizado sozinho. Não deve ser misturado a outros líquidos para a injeção.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos de **Eprex®** sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A segurança de **Eprex®** 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 e Amamentação

Eprex® não é recomendado em pacientes grávidas ou amamentando.

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

Este medicamento pode causar doping.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Eprex® (alfaepoetina) deve ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) e protegido da luz. Não se deve congelar, nem agitar. Se você utiliza **Eprex®** em casa, é importante considerar os seguintes pontos:

- **Eprex®** seringa preenchida deve ser conservado na geladeira. Contudo, não guardar no congelador e nem no “freezer”.
- Conservar **Eprex®** na embalagem original até o momento 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®**.

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® é uma solução injetável transparente e translúcida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Posologia

Eprex® (alfaepoetina) 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 de 10 a 12 g/dL em adultos e de 9,5 a 11 g/dL 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 pelo menos 1 g/dL/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. A dose deve ser reduzida quando a hemoglobina se aproximar de 12g/dL. Além disso, se a concentração de hemoglobina exceder 12 g/dL, a terapia deve ser descontinuada (interrompida).

Em pacientes com insuficiência renal crônica, a concentração de hemoglobina não deve exceder 12 g/dL. Níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dL podem estar associados com maior risco de eventos cardiovasculares, incluindo morte.

Reduções da dose podem ser feitas através da omissão (não utilização) 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 ideal da hemoglobina (10-12 g/dL) seja atingida.

- Fase de Manutenção:

Ajustar a dose a fim de manter a hemoglobina no nível desejado de 10 a 12 g/dL.

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 podem requerer doses de manutenção maiores que os pacientes com hemoglobina de base > 8 g/dL.

Pacientes adultos em diálise peritoneal

Em pacientes sob diálise peritoneal, sem acesso intravenoso disponível, **Eprex®** 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, por via subcutânea. 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 ideal da hemoglobina (10-12 g/dL) seja atingida.

- Fase de Manutenção:

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

Pacientes adultos em pré-diálise

Em pacientes com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise, sem acesso intravenoso disponível, **Eprex®** 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 (10-12 g/dL) 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.

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 (9,5- 11 g/dL) 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.

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 após 6 meses de tratamento:

Peso (kg)	Mediana da dose	Dose (UI/kg administrada 3x / semana)
		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 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 o tratamento da anemia deve ser de 150 UI/kg, 3 vezes por semana.

Alternativamente, **Eprex®** pode ser administrado por via subcutânea em uma dose inicial de 40.000 IU uma vez por semana.

Se após 4 semanas de tratamento com a dose inicial, o nível de hemoglobina aumentou em pelo menos 1g/dl, ou a contagem de reticulócitos aumentou acima do basal em ≥ 40.000 IU 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, 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 3 vezes por semana, a hemoglobina tiver aumentado menos que 1 g/dL, a resposta do indivíduo ao **Eprex®** é improvável e o tratamento deve ser descontinuado.

Uma taxa de aumento de hemoglobina > 1 g/dL por 2 semanas ou 2 g/dL por mês ou níveis de hemoglobina > 12 g/dL devem ser evitados. Se os níveis de hemoglobina são aumentados 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, reinstitue-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®**, 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®**.

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.

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

Eprex® deve 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/g, duas vezes por semana, demonstrou aumentar a pré-doença autóloga e diminuir o declínio subsequente no hematocrito.

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 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 **Eprex®**, 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:

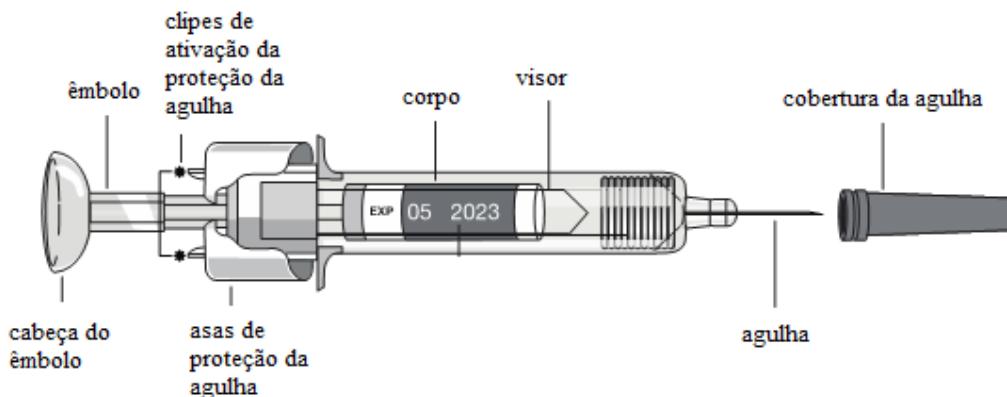
1. Retire a seringa da geladeira; a seringa não deve estar congelada. O líquido precisa ficar em temperatura ambiente antes de ser aplicado. Isso pode levar de 15 a 30 minutos para ocorrer. Não remova a tampa da agulha enquanto estiver aguardando para atingir a temperatura ambiente. Nunca deixe **Eprex®** em temperatura ambiente

por mais de 60 minutos antes da aplicação da injeção, nem deixe o medicamento exposto ao sol. Nunca aqueça **Eprex®**.

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 **Eprex®** 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 **Eprex®** 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 **Eprex®** 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 pérfurantes.



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 da cobertura 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 a 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 PROTECSTM for ativado.
7. Depois de empurrar o êmbolo até o fim, retire a agulha e solte a pele.
8. Quando você soltar o êmbolo, o protetor cobre a agulha por inteiro.

D) Cuidados após aplicação do Eprex® PROTECSTM

1. Quando a agulha é retirada da sua pele, pode ser que ocorra pequeno sangramento no local da injeção. Isto é normal. 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

A administração por esta via deve ser efetuada por profissionais de saúde.

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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Faça a próxima injeção assim que você se lembrar. Se estiver faltando apenas um dia para a sua próxima injeção, pule a dose esquecida e continue com a sua programação normal de aplicação. Não dobre o número de injeções.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como qualquer outro medicamento, **Eprex®** pode causar efeitos adversos indesejáveis:

A reação adversa mais frequente durante o tratamento com alfaepoetina é o aumento da pressão arterial que pode precisar de tratamento com medicamentos, ou ajuste da dose dos medicamentos que você já esteja usando para pressão alta. Seu médico irá monitorar regularmente sua pressão arterial enquanto você estiver usando **Eprex®**.

As reações adversas mais frequentes em estudos clínicos com a alfaepoetina são diarreia, náusea, vômito, febre e dor de cabeça. Sintomas gripais (como dor de cabeça, dor pelo corpo, dor nas articulações, fraqueza, cansaço, vertigem e calafrios) podem ocorrer principalmente no início do tratamento. Se você apresentar estes sintomas durante injeção intravenosa de **Eprex®**, diminuir a velocidade da injeção pode ajudar a evitá-los.

Reações de hipersensibilidade (alergia), incluindo erupção cutânea (inclusive urticária), reação anafilática e angioedema (acúmulo de fluido sob a pele das pálpebras) foram relatadas.

Incidência aumentada de eventos trombóticos vasculares (obstrução de vasos) foi observada em pacientes recebendo agentes eritropoiéticos incluindo a alfaepoetina.

Se você apresentar dor de cabeça, particularmente súbita e lacinante enxaqueca, começar a se sentir confuso ou tiver convulsão, informe seu médico imediatamente. Estes podem ser sinais de um aumento repentino na pressão arterial necessitando de um tratamento médico imediato.

Experiência de estudos clínicos

As reações adversas a medicamento relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com alfaepoetina nos estudos são apresentadas na 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

	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 (%)
mialgia	3 (2)	1 (1)	6 (6)	NR	46 (3)	25 (3)	8 (6)	9 (6)	2 (1)	3 (3)	2 (1)	NR
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 ^a	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 ^b	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 ^c	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

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios do sangue e sistema linfático: aplasia de células vermelhas mediada por anticorpos; trombocitemia (aumento de plaquetas).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A margem de segurança terapêutica de **Eprex®** 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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 preecnhida.
03/09/2014	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2014	0645121/14-7	Alteração de Texto de Bula	25/08/2014	“COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”	VP/VPS	Solução injetável de 2.000 UI/mL; 4.000 UI/mL e 10.000 UI/mL de alfaepoetina, em embalagens com 6 seringas

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
									preenchidas e 40.000 UI/mL de alfaepoetina, em embalagem com 1 seringa preeencheda.