

EPREX[®]
(alfaepoetina)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

solução injetável

2.000 UI/mL; 10.000 UI/mL;

40.000 UI/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Eprex®

alfaepoetina

solução injetável

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 0,4 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 unidade.

USO INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Veja a composição por mL na tabela a seguir:

Composição por mL		10.000 UI	40.000 UI
alfaepoetina		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

1. INDICAÇÕES

EPREX® (alfaepoetina) está indicado:

- no tratamento da anemia secundária a insuficiência renal crônica em pacientes pediátricos e adultos em diálise (hemodiálise ou peritoneal) ou em adultos ainda não submetidos a diálise (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 \leq 500 mU/mL;

- 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 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).

2. 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 as 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 de 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.

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).

Um estudo randomizado, aberto e multicêntrico foi conduzido em 2098 mulheres anêmicas com câncer de mama metastático, que receberam quimioterapia de primeira ou segunda linha. Este foi um estudo de não inferioridade desenhado para excluir um aumento de risco de 15% na progressão do tumor ou morte do paciente em uso de alfaepoetina associado à conduta padrão quando comparado com a conduta padrão isolada. A mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) pela avaliação do investigador da progressão da doença foi 7,4 meses em cada braço (HR 1,09; IC de 95%: 0,99; 1,20), indicando que o objetivo do estudo não foi encontrado. A mediana SLP com a progressão da doença avaliada pelo Comitê Independente de Revisão foi 7,6 meses em cada braço (HR 1,03; IC de 95%: 0,92; 1,15). No corte clínico, 1337 mortes foram reportadas. A mediana de sobrevida global no grupo alfaepoetina associado à conduta padrão foi 17,2 meses comparado com 17,4 meses no grupo de conduta padrão isolado (HR 1,06; IC de 95%: 0,95; 1,18). De forma significativa poucos pacientes receberam transfusões de concentrado de hemácias no braço alfaepoetina associado à conduta padrão (5,8% versus 11,4%). No entanto, significativamente mais pacientes tiveram eventos vasculares trombóticos no braço alfaepoetina associado à conduta padrão (2,8% versus 1,4%). Na análise final, 1653 mortes foram relatadas. A sobrevida global mediana no grupo alfaepoetina associada à conduta padrão foi de 17,8 meses em comparação com 18,0 meses no grupo de conduta padrão isolado (HR 1,07, IC de 95%: 0,97, 1,18). O tempo mediano até a progressão (TTP) com base na progressão da doença (DP) determinada pelo investigador foi de 7,5 meses no grupo alfaepoetina associada à conduta padrão e de 7,5 meses no grupo de conduta padrão (HR 1,099, IC de 95%: 0,998, 1,210). O TTP mediano baseado na DP determinada pelo IRC foi de 8,0 meses no grupo alfaepoetina associada à conduta padrão e de 8,3 meses no grupo de conduta padrão (HR 1,033, IC de 95%: 0,924, 1,156).

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 à preocupação.

Pacientes adultos cirúrgicos em Programa Pré-Doação Autóloga

O efeito da alfaepoetina de facilitar a doação de sangue autóloga em pacientes com baixos hematócritos ($\leq 39\%$ e sem anemia subjacente devido à deficiência de ferro) programados para cirurgia ortopédica de grande porte foi avaliada em um estudo duplo-cego, placebo controlado conduzido em 204 indivíduos, e um estudo simples-cego placebo controlado em 55 indivíduos.

No estudo duplo-cego, os indivíduos foram tratados com alfaepoetina 600 UI/kg, ou placebo por via intravenosa uma vez ao dia a cada 3 a 4 dias por 3 semanas (total de 6 doses). Em média, os indivíduos tratados com alfaepoetina foram capazes de pré depositar significativamente mais unidades de sangue (4,5 unidades) do que os indivíduos tratados com placebo (3,0 unidades).

Num estudo em que o indivíduo, cirurgião e anestesista eram ocultos, os indivíduos foram tratados com alfaepoetina 300 UI/kg ou 600 UI/kg, ou placebo por via intravenosa uma vez ao dia a cada 3 a 4 dias por 3 semanas (total de 6 doses). Os indivíduos tratados com alfaepoetina também foram capazes de pré depositar significativamente mais unidades de sangue (alfaepoetina 300 UI/kg = 4,4 unidades; alfaepoetina 600 UI/kg = 4,7 unidades) do que os indivíduos tratados com placebo (2,9 unidades).

Tratamento com alfaepoetina reduziu o risco de exposição a sangue alogênico em 50% em comparação com indivíduos que não receberam alfaepoetina.

Cirurgia ortopédica eletiva de grande porte

O efeito da alfaepoetina (300 UI/kg ou 100 UI/kg) sobre a exposição à transfusão de sangue alogênico foi avaliada em um estudo clínico duplo-cego, placebo controlado em indivíduos adultos sem deficiência de ferro, programados para cirurgia ortopédica eletiva de grande porte do joelho ou quadril. A alfaepoetina foi administrada subcutaneamente durante 10 dias antes da cirurgia, no dia da cirurgia, e durante quatro dias após a cirurgia. Os indivíduos foram estratificados de acordo com o seu valor inicial de hemoglobina (≤ 10 g/dL, > 10 a ≤ 13 g/dL e > 13 g/dL).

A alfaepoetina 300 UI/kg reduziu de forma significativa o risco de transfusão alogênica em indivíduos com uma hemoglobina pré-tratamento entre 10 e 13 g/dL. Requeriram transfusão dezesseis por cento dos pacientes que receberam alfaepoetina 300 UI/kg, 23% dos pacientes que receberam alfaepoetina 100 UI/kg e 45% dos indivíduos tratados com placebo.

Um estudo aberto, de grupo paralelo em indivíduos adultos sem deficiência de ferro, com uma hemoglobina pré-tratamento ≥ 10 a ≤ 13 g/dL, os quais foram programados para cirurgia eletiva de grande porte de quadril ou joelho, comparou alfaepoetina 300 UI/kg administrada diariamente por via subcutânea por 10 dias anteriores à cirurgia, no dia da cirurgia e durante quatro dias após a cirurgia, com alfaepoetina 600 UI/kg por via subcutânea uma vez por semana durante 3 semanas antes da cirurgia e no dia da cirurgia.

Desde o pré-tratamento até a pré-cirurgia, o aumento médio na hemoglobina no grupo 600 UI/kg semanalmente (1,44 g/dL) foi duas vezes superior ao observado no grupo 300 UI/kg diariamente (0,73 g/dL). Os níveis médios de hemoglobina foram semelhantes para os dois grupos de tratamento durante todo o período pós-cirúrgico.

A resposta eritropoiética observada em ambos os grupos de tratamento resultaram em taxas semelhantes de transfusão (16% no grupo 600 UI/kg semanalmente e 20% no grupo 300 IU/kg diariamente).

População pediátrica

Insuficiência renal crônica

Alfaepoetina foi avaliada em um estudo clínico aberto, não-randomizado, de dose escalada, de 52 semanas em indivíduos pediátricos com IRC em hemodiálise. A idade média dos indivíduos incluídos no estudo foi de 11,6 anos (variando de 0,5 a 20,1 anos).

A alfaepoetina foi administrada por via intravenosa a 75 UI/kg/semana em 2 ou 3 doses divididas após diálise, titulado para 75 UI/kg/semana a intervalos de 4 semanas (até um máximo de 300 UI/kg/semana), para atingir um aumento na hemoglobina de 1 g/dL/mês. O intervalo de concentração de hemoglobina desejado foi de 9,6 a 11,2 g/dL. Oitenta e um por cento dos indivíduos atingiram concentrações de hemoglobina no intervalo desejado. O tempo médio para alcançar o objetivo foi de 11 semanas e a dose média foi de 150 UI/kg/semana. Dos indivíduos que atingiram o objetivo, 90% o fizeram em um regime de dosagem 3 vezes por semana.

Após 52 semanas, 57% dos indivíduos permaneceram no estudo, recebendo uma dose média de 200 UI/kg/semana.

Os dados clínicos com administração subcutânea em crianças são limitados. Em 5 estudos pequenos, abertos e não-controlados (número de pacientes variando de 9-22, total de N = 72), a alfaepoetina foi administrada subcutaneamente em crianças em doses iniciais de 100 UI/kg/semana a 150 UI/kg/semana com a possibilidade de aumentar até 300 UI/kg/semana. Nestes estudos, a maioria eram pacientes em pré-diálise (N = 44), 27 pacientes estavam em diálise peritoneal e 2 estavam em hemodiálise, com idade variando de 4 meses a 17 anos. Em geral, esses estudos têm limitações metodológicas, mas o tratamento se associou a tendências positivas para níveis mais elevados de hemoglobina. Não foram relatados eventos adversos inesperados.

Anemia induzida por quimioterapia

A alfaepoetina 600 UI/kg (administrada por via intravenosa ou subcutânea uma vez por semana) foi avaliada em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 16 semanas e em estudo randomizado, controlado, aberto, de 20 semanas em pacientes pediátricos anêmicos que recebiam quimioterapia mielossupressora para o tratamento de várias neoplasias malignas não-mieloides infantis.

No estudo de 16 semanas (n = 222), nos pacientes tratados com alfaepoetina, não houve efeito estatisticamente significativo no Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida ou nos escores de câncer relatados pelo paciente ou pelos pais, em comparação com o placebo (desfecho primário de eficácia). Além disso, não houve diferença estatística entre a proporção de pacientes que necessitaram de transfusões de hemácias entre o grupo alfaepoetina e o placebo.

No estudo de 20 semanas (n = 225), nenhuma diferença significativa foi observada no desfecho primário de eficácia; a proporção de pacientes que necessitaram de uma transfusão de hemácias após o Dia 28 (62% dos pacientes com alfaepoetina versus 69% dos pacientes com terapia padrão).

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.

Referências bibliográficas

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.

3. 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 se liga 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 (alfaepoetina), 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 alfaepoetina sem albumina humana, mudança na porcentagem de reticulócitos, hemoglobina e total de glóbulos vermelhos e a ASC 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.

Voluntários sadios

Após doses individuais (20.000 a 160.000 UI por via subcutânea) de alfaepoetina, uma resposta dose dependente foi observada para os marcadores farmacodinâmicos investigados incluindo: reticulócitos, contagem de glóbulos vermelhos e hemoglobina. Foi observado um perfil definido tempo-concentração com pico e retorno à linha base para mudanças no percentual de reticulócitos. Um perfil menos definido foi observado para a contagem de glóbulos vermelhos e hemoglobina. Em geral, todos os marcadores farmacodinâmicos aumentaram de um modo linear com a dose alcançando uma resposta máxima nos níveis de dose mais altos.

Outros estudos farmacodinâmicos investigaram 40.000 UI uma vez por semana comparado a 150 UI/kg 3 vezes por semana. Apesar das diferenças em perfis de tempo-concentração a resposta farmacodinâmica (medido por alterações na porcentagem de reticulócitos, hemoglobina e contagem total de células vermelhas do sangue) foi semelhante entre estes regimes. Estudos adicionais compararam o regime de 40.000 UI uma vez por semana de alfaepoetina com doses quinzenais variando de 80.000 a 120.000 UI por via subcutânea. Em geral, com base nos resultados destes estudos farmacodinâmicos em indivíduos saudáveis, o regime de dose de 40.000 UI uma vez por semana parece ser mais eficiente na produção de glóbulos vermelhos do que os regimes quinzenais, apesar de uma semelhança observada na produção de reticulócitos nos regimes de uma vez por semana e quinzenais.

Insuficiência renal crônica

A alfaepoetina demonstrou estimular a eritropoese em indivíduos anêmicos com insuficiência renal crônica, incluindo indivíduos em diálise e pré-diálise. A primeira evidência de uma resposta à alfaepoetina é um aumento na contagem de reticulócitos dentro de 10 dias, seguido por aumentos na contagem de glóbulos vermelhos, hemoglobina e hematócrito, normalmente dentro de 2 a 6 semanas. A resposta da hemoglobina varia entre os indivíduos e pode ser afetada por reservas de ferro e pela presença de problemas médicos concomitantes.

Anemia induzida por quimioterapia

Alfaepoetina administrada 3 vezes por semana ou uma vez por semana demonstrou aumentar a hemoglobina e diminuir a necessidade de transfusão após o primeiro mês de tratamento em indivíduos anêmicos com câncer que receberam quimioterapia.

Em um estudo comparando os regimes de dosagem de 150 UI/kg, 3 vezes-por-semana, e 40.000 UI, uma vez por semana, em indivíduos saudáveis e em indivíduos com câncer anêmicos, os perfis de tempo de mudanças nas porcentagens de reticulócitos, hemoglobina e glóbulos vermelhos totais foram semelhantes entre os dois regimes de dosagem tanto nos sujeitos saudáveis quanto nos anêmicos com câncer. As ASC

dos respectivos parâmetros farmacodinâmicos foram semelhantes entre os regimes de dosagem de 150 UI/kg, 3 vezes por semana, e 40.000 UI, uma vez por semana, nos indivíduos saudáveis e também nos pacientes anêmicos com câncer..

Pacientes adultos cirúrgicos em programa de pré-doação de sangue autóloga

Alfaepoetina demonstrou estimular a produção de células vermelhas do sangue, a fim de aumentar a coleta de sangue autólogo, e limitar o declínio dos níveis de hemoglobina em pacientes adultos programados para cirurgia eletiva de grande porte, os quais não se espera que tenham pré-depositadas suas necessidades de sangue pré-operatória completas.

Tratamento de pacientes adultos programados para cirurgia ortopédica eletiva de grande porte

Em pacientes programados para cirurgia ortopédica eletiva de grande porte com uma hemoglobina pré-tratamento de > 10 a ≤ 13 g/dL, a alfaepoetina demonstrou diminuir o risco de recebimento de transfusões alogênicas e acelerar a recuperação eritroide (aumento dos níveis de hemoglobina, hematócrito e contagem de reticulócitos).

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 saudáveis.

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 saudáveis, 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 saudáveis, 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 _{mín} (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 ASC, 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 _{máx} (mUI/mL)	C _{mín} (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 ASC, 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 _{máx} (mUI/mL)	C _{mín} ^a	t _{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_{mín} 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 _{máx} (mUI/mL)	C _{mín} ^a	t _{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_{mín} 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 _{máx} (mUI/mL)	C _{mín} ^a	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (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 de dose repetitiva 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes que desenvolveram anticorpos em virtude de Aplasia Pura de Células Vermelhas por tratamento com qualquer eritropoetina, não devem receber **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®].

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipertensão

A pressão arterial deve ser adequadamente monitorada e controlada, se necessário, em todos os pacientes recebendo **EPREX**[®] 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**[®].

Crises hipertensivas com encefalopatia e convulsões que exigem a atenção imediata de um médico e cuidados médicos intensivos, também ocorreram durante o tratamento com **EPREX**[®] em pacientes com pressão arterial prévia normal ou baixa. Atenção especial deve ser dada ao aparecimento súbito de cefaleias tipo enxaqueca lancinante como um possível sinal de cuidado (vide “Reações Adversas”).

Aplasia Pura de Células Vermelhas mediada por anticorpos

A ocorrência de Aplasia Pura de Células Vermelhas mediada por anticorpos foi relatada depois da administração subcutânea da alfaepoetina.

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.

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/mm³ ou < 20.000 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 **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, pode ser administrada, quando indicado.

Geral

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.

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

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 **EPREX**[®], 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 **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®], 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 **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®]. Se possível, a suplementação deve ser iniciada antes do início do tratamento com **EPREX**[®] para alcançar estoques adequados de ferro.

Muito raramente, a apresentação inicial ou exacerbação da porfiria foi observada em pacientes tratados com **EPREX**[®]. **EPREX**[®] deve ser usada com cautela em pacientes com porfiria.

Reações bolhosas e esfoliativas da pele, incluindo eritema multiforme e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET), foram relatadas em um pequeno número de pacientes tratados com **EPREX**[®]. Interrompa a terapia com **EPREX**[®] imediatamente se houver suspeita de reação cutânea grave, como SSJ/NET.

A proteção da agulha na seringa preenchida de **EPREX**[®] contém uma borracha natural seca (um derivado do látex), o qual pode causar reações alérgicas em pessoas sensíveis ao látex.

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.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal crônica, tratados com **EPREX**[®], 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 1g/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.

Alguns pacientes com intervalos de dose de **EPREX**[®] mais prolongados (maior que uma vez por semana) podem não manter níveis de hemoglobina adequados (vide “Propriedades Farmacológicas” e “Propriedades Farmacodinâmicas”) e necessitar de um aumento na dose de **EPREX**[®]. Os níveis de hemoglobina devem ser monitorados regularmente.

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 **EPREX**[®] em pacientes em pré-diálise com 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 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.

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 de **EPREX**[®] 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, a menstruação recomeça após o início do tratamento com **EPREX**[®], 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 **EPREX**[®], 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 de **EPREX**[®] e de outros ESAs demonstrou:

- Controle locorregional diminuído em pacientes com câncer avançado de cabeça e pescoço recebendo radioterapia, quando administrado para atingir um nível de concentração 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 de concentração de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).
- Outro ESA (alfadarbepoetina) aumentou o risco de morte quando administrado para alcançar um nível de concentração 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 **EPREX**[®] 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 ao **EPREX**[®], 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 **EPREX**[®].

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 **EPREX**[®] estar associado com aumento do risco de eventos tromboticos/vasculares após a cirurgia não pode ser excluída. Portanto, a alfaopetina 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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos de **EPREX**[®] sobre a capacidade de dirigir veículos 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 (Categoria C) e Lactação

Em estudos em animais, a alfaopetina 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 eritropetina está presente no leite humano. No entanto, não se sabe se a alfaopetina 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.

O efeito de **EPREX**[®] na fertilidade humana não foi estudado.

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não existem evidências de que o tratamento com **EPREX**[®] altera o metabolismo de outros medicamentos. Fármacos que diminuem a eritropoese podem diminuir a resposta ao **EPREX**[®]. 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 o **EPREX**[®] 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 das amostras de biópsia in vitro.

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.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Os seguintes pontos devem ser considerados:

- **EPREX**[®] seringa preenchida deve ser conservada 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 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[®] 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Considerações gerais para administração

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

Quanto a qualquer medicamento administrado via parenteral, a solução injetável deve ser inspecionada quanto a partículas e descoloração antes da administração. Não agite. A agitação pode desnaturar a glicoproteína, tornando-a inativa.

Cada seringa de **EPREX**[®] é apenas para uso único. Apenas uma dose de **EPREX**[®] deve ser administrada em cada seringa.

EPREX[®] em seringas de uso único não contém conservantes. Não reutilize a seringa. Descarte a porção não utilizada.

Injeção intravenosa

EPREX[®] deve ser administrado durante pelo menos de um a cinco minutos, dependendo da dose total.

É preferível uma injeção mais lenta em pacientes que reagem ao tratamento com sintomas semelhantes a gripe.

Em pacientes em hemodiálise, uma injeção de bolus pode ser administrada durante a diálise através de um orifício venoso adequado na linha de diálise. Alternativamente, na conclusão de uma sessão de hemodiálise, a injeção pode ser administrada através da tubulação da agulha da fístula, seguida de 10 mL de solução salina isotônica para enxaguar a tubagem e assegurar uma injeção satisfatória do produto na circulação.

EPREX[®] não deve ser administrado por infusão intravenosa ou misturado com outras drogas.

Injeção subcutânea

O volume máximo por local de injeção deve ser de 1 mL. No caso de volumes maiores, deve-se usar mais de um local de injeção.

As injeções devem ser administradas nos membros ou na parede abdominal anterior.

Em situações em que o médico determina que o paciente ou cuidador pode, de forma segura e eficaz, administrar **EPREX**[®] por via subcutânea, devem ser fornecidas instruções sobre a dosagem e administração adequadas.

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 1g/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 se aproximar 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 < 6 g/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 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:

Peso (kg)	Dose (UI/kg administrada 3x/semana)	
	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 em diálise peritoneal

Em pacientes em 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. 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 pediátricos em diálise peritoneal

O tratamento é dividido em duas fases:

- Fase de Correção:

Dose de 50 UI/kg, três vezes por semana, por via intravenosa ou subcutânea.

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:

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:

Peso (kg)	Dose (UI/kg administrada 3x/semana)	
	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 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, **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 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 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 **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®] 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/mcL, 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/mcL, 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 a cirurgia

EPREX[®] 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 **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 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 \leq 13 g/dL. A administração deve ser interrompida caso a hemoglobina atinja 15 g/dL ou acima e doses adicionais não devem ser administradas.

Populações especiais

Pediátricos (17 anos de idade ou menos)

Tratamento de pacientes pediátricos com anemia induzida por quimioterapia

A segurança e eficácia de **EPREX**[®] em pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia não foram estabelecidas.

Tratamento de pacientes pediátricos infectados pelo HIV tratados com zidovudina

A segurança e eficácia de **EPREX**[®] em pacientes pediátricos infectados pelo HIV tratados com zidovudina não foram estabelecidas.

Tratamento de pacientes pediátricos a serem submetidos à cirurgia em um programa de pré-doação autóloga

A segurança e eficácia de **EPREX**[®] em pacientes pediátricos a serem submetidos a cirurgia em um programa de pré-doação autóloga não foram estabelecidas.

Tratamento de pacientes pediátricos a serem submetidos à cirurgia ortopédica eletiva de grande porte

A segurança e eficácia de **EPREX**[®] em pacientes pediátricos em programação para cirurgia ortopédica eletiva de grande porte não foram estabelecidas.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

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

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.

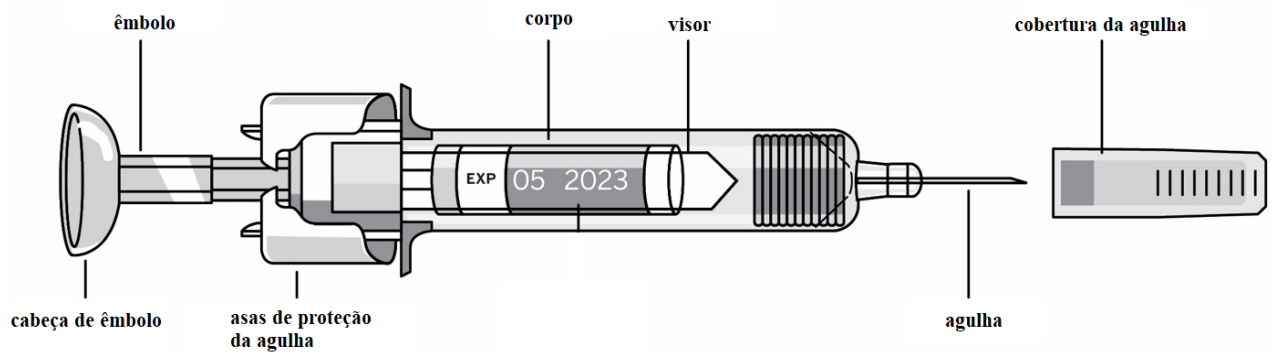
USO SUBCUTÂNEO

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 perfurocortantes.



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 asas de proteção da agulha**.

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 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente durante o tratamento com EPREX® 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 de EPREX® 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 (vide “Advertências e Precauções”).

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 EPREX® 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 de EPREX® foi avaliado em 2136 pacientes com anemia, incluindo: 228 indivíduos com insuficiência renal crônica tratados com EPREX® 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 relatadas por $\geq 1\%$ dos sujeitos tratados com **EPREX**[®] nestes estudos são apresentadas na Tabela a seguir.

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

	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 gastrointestinais												
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
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

	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 (%)
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), acidente 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 encefalopatia hipertensiva.

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 EPREX®.

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A margem de segurança terapêutica de EPREX® é muito ampla. A superdose por EPREX® 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.: Erika Diago Rufino – CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, 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



® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2021.



CCDS 2109

VPS TV 5.0

HISTÓRICO DE BULAS										
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Produto	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
Eporex (alfaepoetina)	25/6/2014	051642/14-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão inicial de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2014	051642/14-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão inicial de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2014	Inclusão Inicial	VP01/VPS01	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	09/03/2014	0733207/14-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/06/2014	0645121/14-7	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	25/08/2014	VP: 6 VPS: 8	VP02/VPS02	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	27/7/2015	0661561/15-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2015	0516308/15-1	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	17/07/2015	VP: 8 VPS: 2 e 9	VP03/VPS03	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	28/9/2015	0862043/15-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/09/2015	0862043/15-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/09/2015	VP: 4 VPS: 3 e 5	VP04/VPS04	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	17/11/2015	1003291/15-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/11/2015	1003291/15-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/11/2015	VP: 6 VPS: 2 e 8	VP05/VPS05	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	15/3/2017	0411123/17-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/03/2017	0411123/17-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/03/2017	VP: Apresentações, 5 e Dizeres Legais VPS: Apresentações, 7 e Dizeres Legais	VP06/VPS06	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO

Eporex (alfaepoetina)	06/09/2017	1144216/17-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/09/2017	1144216/17-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/09/2017	VP: 4 VPS: 5	VP07/VPS07	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	25/10/2017	2146483/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/10/2017	2146483/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/10/2017	VP: 4 VPS: 2 e 5	VP08/VPS08	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	16/5/2019	0435177/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/05/2017	2262025/17-7	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	15/04/2019	VP: 1 e 6 VPS: 1 e 8	VP08.2/VPS08.2	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	21/8/2020	2811947/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/08/2020	2811947/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/08/2020	VP: Identificação do Medicamento, Apresentações, Composição e Dizeres Legais VPS: Identificação do Medicamento, Apresentações, Composição e Dizeres Legais	VP TV 2.0/ VPS TV 2.0	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	02/04/2021	0469818/21-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/04/2021	0469818/21-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/04/2021	VP: 4 VPS: 5, 9	VP TV 3.0/VPS TV 3.0	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	28/04/2021	1633652/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2021	1633652/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2021	VP: Apresentações, Composição VPS: Apresentações, Composição	VP TV 4.0/VPS TV 4.0	4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
Eporex (alfaepoetina)	04/11/2021	XXXXXXXX/XX-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/11/2021	XXXXXXXX/XX-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/11/2021	VP: 6 VPS: 8	VP TV 5.0/VPS TV 5.0	4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO

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 (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 unidade.

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

1. INDICAÇÕES

EPREX® (alfaepoetina) está indicado:

- no tratamento da anemia secundária a insuficiência renal crônica em pacientes pediátricos e adultos em diálise (hemodiálise ou peritoneal) ou em adultos ainda não submetidos a diálise (pré-diálise);
- no tratamento da anemia associada ao câncer não mieloide 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 alogênicas 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).

2. 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 as 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 de 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.

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).

Um estudo randomizado, aberto e multicêntrico foi conduzido em 2098 mulheres anêmicas com câncer de mama metastático, que receberam quimioterapia de primeira ou segunda linha. Este foi um estudo de não inferioridade desenhado para excluir um aumento de risco de 15% na progressão do tumor ou morte do paciente em uso de alfaepoetina associado à conduta padrão quando comparado com a conduta padrão isolada. A mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) pela avaliação do investigador da progressão da doença foi 7,4 meses em cada braço (HR 1,09; IC de 95%: 0,99; 1,20), indicando que o objetivo do estudo não foi encontrado. A mediana SLP com a progressão da doença avaliada pelo Comitê Independente de Revisão foi 7,6 meses em cada braço (HR 1,03; IC de 95%: 0,92; 1,15). No corte clínico, 1337 mortes foram reportadas. A mediana de sobrevida global no grupo alfaepoetina associado à conduta padrão foi 17,2 meses comparado com 17,4 meses no grupo de conduta padrão isolado (HR 1,06; IC de 95%: 0,95; 1,18). De forma significativa poucos pacientes receberam transfusões de concentrado de hemácias no braço alfaepoetina associado à conduta padrão (5,8% versus 11,4%). No entanto, significativamente mais pacientes tiveram eventos vasculares trombóticos no braço alfaepoetina associado à conduta padrão (2,8% versus 1,4%). Na análise final, 1653 mortes foram relatadas. A sobrevida global mediana no grupo alfaepoetina associada à conduta padrão foi de 17,8 meses em comparação com 18,0 meses no grupo de conduta padrão isolado (HR 1,07, IC de 95%: 0,97, 1,18). O tempo mediano até a progressão (TTP) com base na progressão da doença (DP) determinada pelo investigador foi de 7,5 meses no grupo alfaepoetina associada à conduta padrão e de 7,5 meses no grupo de conduta padrão (HR 1,099, IC de 95%: 0,998, 1,210). O TTP mediano baseado na DP determinada pelo IRC foi de 8,0 meses no grupo alfaepoetina associada à conduta padrão e de 8,3 meses no grupo de conduta padrão (HR 1,033, IC de 95%: 0,924, 1,156).

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 à preocupação.

Pacientes adultos cirúrgicos em Programa Pré-Doação Autólogo

O efeito da alfaepoetina de facilitar a doação de sangue autólogo em pacientes com baixos hematócritos ($\leq 39\%$ e sem anemia subjacente devido à deficiência de ferro) programados para cirurgia ortopédica de grande porte foi avaliada em um estudo duplo-cego, placebo controlado conduzido em 204 indivíduos, e um estudo simples-cego placebo controlado em 55 indivíduos.

No estudo duplo-cego, os indivíduos foram tratados com alfaepoetina 600 UI/kg, ou placebo por via intravenosa uma vez ao dia a cada 3 a 4 dias por 3 semanas (total de 6 doses). Em média, os indivíduos tratados com alfaepoetina foram capazes de pré depositar significativamente mais unidades de sangue (4,5 unidades) do que os indivíduos tratados com placebo (3,0 unidades).

Num estudo em que o indivíduo, cirurgião e anestesista eram ocultos, os indivíduos foram tratados com alfaepoetina 300 UI/kg ou 600 UI/kg, ou placebo por via intravenosa uma vez ao dia a cada 3 a 4 dias por 3 semanas (total de 6 doses). Os indivíduos tratados com alfaepoetina também foram capazes de pré depositar significativamente mais unidades de sangue (alfaepoetina 300 UI/kg = 4,4 unidades; alfaepoetina 600 UI/kg = 4,7 unidades) do que os indivíduos tratados com placebo (2,9 unidades).

Tratamento com alfaepoetina reduziu o risco de exposição a sangue alogênico em 50% em comparação com indivíduos que não receberam alfaepoetina.

Cirurgia ortopédica eletiva de grande porte

O efeito da alfaepoetina (300 UI/kg ou 100 UI/kg) sobre a exposição à transfusão de sangue alogênico foi avaliada em um estudo clínico duplo-cego, placebo controlado em indivíduos adultos sem deficiência de ferro, programados para cirurgia ortopédica eletiva de grande porte do joelho ou quadril. A alfaepoetina foi administrada subcutaneamente durante 10 dias antes da cirurgia, no dia da cirurgia, e durante quatro dias após a cirurgia. Os indivíduos foram estratificados de acordo com o seu valor inicial de hemoglobina (≤ 10 g/dL, > 10 a ≤ 13 g/dL e > 13 g/dL).

A alfaepoetina 300 UI/kg reduziu de forma significativa o risco de transfusão alogênica em indivíduos com uma hemoglobina pré-tratamento entre 10 e 13 g/dL. Requeriram transfusão dezesseis por cento dos pacientes que receberam alfaepoetina 300 UI/kg, 23% dos pacientes que receberam alfaepoetina 100 UI/kg e 45% dos indivíduos tratados com placebo.

Um estudo aberto, de grupo paralelo em indivíduos adultos sem deficiência de ferro, com uma hemoglobina pré-tratamento ≥ 10 a ≤ 13 g/dL, os quais foram programados para cirurgia eletiva de grande porte de quadril ou joelho, comparou alfaepoetina 300 UI/kg administrada diariamente por via subcutânea por 10 dias anteriores à cirurgia, no dia da cirurgia e durante quatro dias após a cirurgia, com alfaepoetina 600 UI/kg por via subcutânea uma vez por semana durante 3 semanas antes da cirurgia e no dia da cirurgia.

Desde o pré-tratamento até a pré-cirurgia, o aumento médio na hemoglobina no grupo 600 UI/kg semanalmente (1,44 g/dL) foi duas vezes superior ao observado no grupo 300 UI/kg diariamente (0,73 g/dL). Os níveis médios de hemoglobina foram semelhantes para os dois grupos de tratamento durante todo o período pós-cirúrgico.

A resposta eritropoiética observada em ambos os grupos de tratamento resultaram em taxas semelhantes de transfusão (16% no grupo 600 UI/kg semanalmente e 20% no grupo 300 IU/kg diariamente).

População pediátrica

Insuficiência renal crônica

Alfaepoetina foi avaliada em um estudo clínico aberto, não-randomizado, de dose escalada, de 52 semanas em indivíduos pediátricos com IRC em hemodiálise. A idade média dos indivíduos incluídos no estudo foi de 11,6 anos (variando de 0,5 a 20,1 anos).

A alfaepoetina foi administrada por via intravenosa a 75 UI/kg/semana em 2 ou 3 doses divididas após diálise, titulado para 75 UI/kg/semana a intervalos de 4 semanas (até um máximo de 300 UI/kg/semana), para atingir um aumento na hemoglobina de 1 g/dL/mês. O intervalo de concentração de hemoglobina desejado foi de 9,6 a 11,2 g/dL. Oitenta e um por cento dos indivíduos atingiram concentrações de hemoglobina no intervalo desejado. O tempo médio para alcançar o objetivo foi de 11 semanas e a dose média foi de 150 UI/kg/semana. Dos indivíduos que atingiram o objetivo, 90% o fizeram em um regime de dosagem 3 vezes por semana.

Após 52 semanas, 57% dos indivíduos permaneceram no estudo, recebendo uma dose média de 200 UI/kg/semana.

Os dados clínicos com administração subcutânea em crianças são limitados. Em 5 estudos pequenos, abertos e não-controlados (número de pacientes variando de 9-22, total de N = 72), a alfaepoetina foi administrada subcutaneamente em crianças em doses iniciais de 100 UI/kg/semana a 150 UI/kg/semana com a possibilidade de aumentar até 300 UI/kg/semana. Nestes estudos, a maioria eram pacientes em pré-diálise (N = 44), 27 pacientes estavam em diálise peritoneal e 2 estavam em hemodiálise, com idade variando de 4 meses a 17 anos. Em geral, esses estudos têm limitações metodológicas, mas o tratamento se associou a tendências positivas para níveis mais elevados de hemoglobina. Não foram relatados eventos adversos inesperados.

Anemia induzida por quimioterapia

A alfaepoetina 600 UI/kg (administrada por via intravenosa ou subcutânea uma vez por semana) foi avaliada em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 16 semanas e em estudo randomizado, controlado, aberto, de 20 semanas em pacientes pediátricos anêmicos que recebiam quimioterapia mielossupressora para o tratamento de várias neoplasias malignas não-mieloides infantis.

No estudo de 16 semanas (n = 222), nos pacientes tratados com alfaepoetina, não houve efeito estatisticamente significativo no Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida ou nos escores de câncer relatados pelo paciente ou pelos pais, em comparação com o placebo (desfecho primário de eficácia). Além disso, não houve diferença estatística entre a proporção de pacientes que necessitaram de transfusões de hemácias entre o grupo alfaepoetina e o placebo.

No estudo de 20 semanas (n = 225), nenhuma diferença significativa foi observada no desfecho primário de eficácia; a proporção de pacientes que necessitaram de uma transfusão de hemácias após o Dia 28 (62% dos pacientes com alfaepoetina versus 69% dos pacientes com terapia padrão).

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.

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.

3. 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 se liga 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 (alfaepoetina), 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 alfaepoetina sem albumina humana, mudança na porcentagem de reticulócitos, hemoglobina e total de glóbulos vermelhos e a ASC 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.

Voluntários saudios

Após doses individuais (20.000 a 160.000 UI por via subcutânea) de alfaepoetina, uma resposta dose dependente foi observada para os marcadores farmacodinâmicos investigados incluindo: reticulócitos, contagem de glóbulos vermelhos e hemoglobina. Foi observado um perfil definido tempo-concentração com pico e retorno à linha base para mudanças no percentual de reticulócitos. Um perfil menos definido foi observado para a contagem de glóbulos vermelhos e hemoglobina. Em geral, todos os marcadores farmacodinâmicos aumentaram de um modo linear com a dose alcançando uma resposta máxima nos níveis de dose mais altos.

Outros estudos farmacodinâmicos investigaram 40.000 UI uma vez por semana comparado a 150 UI/kg 3 vezes por semana. Apesar das diferenças em perfis de tempo-concentração a resposta farmacodinâmica (medido por alterações na porcentagem de reticulócitos, hemoglobina e contagem total de células vermelhas do sangue) foi semelhante entre estes regimes. Estudos adicionais compararam o regime de 40.000 UI uma vez por semana de alfaepoetina com doses quinzenais variando de 80.000 a 120.000 UI por via subcutânea. Em geral, com base nos resultados destes estudos farmacodinâmicos em indivíduos saudáveis, o regime de dose de 40.000 UI uma vez por semana parece ser mais eficiente na produção de glóbulos vermelhos do que os regimes quinzenais, apesar de uma semelhança observada na produção de reticulócitos nos regimes de uma vez por semana e quinzenais.

Insuficiência renal crônica

A alfaepoetina demonstrou estimular a eritropoiese em indivíduos anêmicos com insuficiência renal crônica, incluindo indivíduos em diálise e pré-diálise. A primeira evidência de uma resposta à alfaepoetina é um aumento na contagem de reticulócitos dentro de 10 dias, seguido por aumentos na contagem de glóbulos vermelhos, hemoglobina e hematócrito, normalmente dentro de 2 a 6 semanas. A resposta da hemoglobina varia entre os indivíduos e pode ser afetada por reservas de ferro e pela presença de problemas médicos concomitantes.

Anemia induzida por quimioterapia

Alfaepoetina administrada 3 vezes por semana ou uma vez por semana demonstrou aumentar a hemoglobina e diminuir a necessidade de transfusão após o primeiro mês de tratamento em indivíduos anêmicos com câncer que receberam quimioterapia.

Em um estudo comparando os regimes de dosagem de 150 UI/kg, 3 vezes-por-semana, e 40.000 UI, uma vez por semana, em indivíduos saudáveis e em indivíduos com câncer anêmicos, os perfis de tempo de mudanças nas porcentagens de reticulócitos, hemoglobina e glóbulos vermelhos totais foram semelhantes entre os dois regimes de dosagem tanto nos sujeitos saudáveis quanto nos anêmicos com câncer. As ASC dos respectivos parâmetros farmacodinâmicos foram semelhantes entre os regimes de dosagem de 150 UI/kg, 3 vezes por semana, e 40.000 UI, uma vez por semana, nos indivíduos saudáveis e também nos pacientes anêmicos com câncer..

Pacientes adultos cirúrgicos em programa de pré-doação de sangue autóloga

Alfaepoetina demonstrou estimular a produção de células vermelhas do sangue, a fim de aumentar a coleta de sangue autólogo, e limitar o declínio dos níveis de hemoglobina em pacientes adultos programados para cirurgia eletiva de grande porte, os quais não se espera que tenham pré-depositadas suas necessidades de sangue pré-operatória completas.

Tratamento de pacientes adultos programados para cirurgia ortopédica eletiva de grande porte

Em pacientes programados para cirurgia ortopédica eletiva de grande porte com uma hemoglobina pré-tratamento de > 10 a ≤ 13 g/dL, a alfaepoetina demonstrou diminuir o risco de recebimento de transfusões alogênicas e acelerar a recuperação eritroide (aumento dos níveis de hemoglobina, hematócrito e contagem de reticulócitos).

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 saudáveis.

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 saudáveis, 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 saudáveis, 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 _{mín} (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 ASC, 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 _{máx} (mUI/mL)	C _{mín} (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 ASC, 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 alfaeopetina com albumina humana foi estudada em indivíduos sadios e em pacientes com anemia por câncer recebendo ciclos de quimioterapia e alfaeopetina 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 sadios 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 sadios

	C _{máx} (mUI/mL)	C _{mín} ^a	t _{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_{mín} 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 _{máx} (mUI/mL)	C _{mín} ^a	t _{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_{mín} 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 _{máx} (mUI/mL)	C _{mín} ^a	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (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_{mín} foi estimada durante o estudo calculando a média semanal das concentrações séricas antes da dose.

Dados do estudo EPO-PHI-377.

A farmacocinética da alfaeopetina sem albumina humana foi estudada em indivíduos com anemia por câncer recebendo quimioterapia e alfaeopetina 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 alfaeopetina 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 _{mín} ^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_{mín} 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 _{mín} ^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_{mín} 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 de dose repetitiva 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes que desenvolveram anticorpos em virtude de Aplasia Pura de Células Vermelhas por tratamento com qualquer eritropoetina, não devem receber **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®].

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipertensão

A pressão arterial deve ser adequadamente monitorada e controlada, se necessário, em todos os pacientes recebendo **EPREX**[®] 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**[®].

Crises hipertensivas com encefalopatia e convulsões que exigem a atenção imediata de um médico e cuidados médicos intensivos, também ocorreram durante o tratamento com **EPREX**[®] em pacientes com pressão arterial prévia normal ou baixa. Atenção especial deve ser dada ao aparecimento súbito de cefaleias tipo enxaqueca lancinante como um possível sinal de cuidado (vide “Reações Adversas”).

Aplasia Pura de Células Vermelhas mediada por anticorpos

A ocorrência de Aplasia Pura de Células Vermelhas mediada por anticorpos foi relatada depois da administração subcutânea da alfaepoetina.

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.

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 **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, pode ser administrada, quando indicado.

Geral

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.

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

A incidência aumentada de eventos trombóticos vasculares foi observada em pacientes recebendo ESAs, incluindo tromboes 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 **EPREX**[®], 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 **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®], 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 **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®]. Se possível, a suplementação deve ser iniciada antes do início do tratamento com **EPREX**[®] para alcançar estoques adequados de ferro.

Muito raramente, a apresentação inicial ou exacerbação da porfiria foi observada em pacientes tratados com **EPREX**[®]. **EPREX**[®] deve ser usada com cautela em pacientes com porfiria.

Reações bolhosas e esfoliativas da pele, incluindo eritema multiforme e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET), foram relatadas em um pequeno número de pacientes tratados com **EPREX**[®]. Interrompa a terapia com **EPREX**[®] imediatamente se houver suspeita de reação cutânea grave, como SSJ/NET.

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.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal crônica, tratados com **EPREX**[®], 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.

Alguns pacientes com intervalos de dose de **EPREX**[®] mais prolongados (maior que uma vez por semana) podem não manter níveis de hemoglobina adequados (vide “Propriedades Farmacológicas” e “Propriedades Farmacodinâmicas”) e necessitar de um aumento na dose de **EPREX**[®]. Os níveis de hemoglobina devem ser monitorados regularmente.

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 **EPREX**[®] em pacientes em pré-diálise com 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 fístula 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.

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 de **EPREX**[®] 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, a menstruação recomeça após o início do tratamento com **EPREX**[®], 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 **EPREX**[®], 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 de **EPREX**[®] e de outros ESAs demonstrou:

- Controle locorregional diminuído em pacientes com câncer avançado de cabeça e pescoço recebendo radioterapia, quando administrado para atingir um nível de concentração 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 de concentração de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).
- Outro ESA (alfadarbepoetina) aumentou o risco de morte quando administrado para alcançar um nível de concentração 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 **EPREX**[®] 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 ao **EPREX**[®], 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 **EPREX**[®].

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 **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®] 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 de **EPREX**[®] sobre a capacidade de dirigir veículos 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 (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 a 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.

O efeito de **EPREX**[®] na fertilidade humana não foi estudado.

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não existem evidências de que o tratamento com **EPREX**[®] altera o metabolismo de outros medicamentos. Fármacos que diminuem a eritropoese podem diminuir a resposta ao **EPREX**[®]. 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 o **EPREX**[®] 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 das amostras de biópsia in vitro.

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.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Os seguintes pontos devem ser considerados:

- **EPREX**[®] seringa preenchida deve ser conservada 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 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[®] 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Quanto a qualquer medicamento administrado via parenteral, a solução injetável deve ser inspecionada quanto a partículas e descoloração antes da administração. Não agite. A agitação pode desnaturar a glicoproteína, tornando-a inativa.

EPREX[®] em seringas de uso único não contém conservantes. Não reutilize a seringa. Descarte a porção não utilizada.

Injeção intravenosa

EPREX[®] deve ser administrado durante pelo menos de um a cinco minutos, dependendo da dose total.

É preferível uma injeção mais lenta em pacientes que reagem ao tratamento com sintomas semelhantes a gripe.

Em pacientes em hemodiálise, uma injeção de bolus pode ser administrada durante a diálise através de um orifício venoso adequado na linha de diálise. Alternativamente, na conclusão de uma sessão de hemodiálise, a injeção pode ser administrada através da tubulação da agulha da fístula, seguida de 10 mL de solução salina isotônica para enxaguar a tubagem e assegurar uma injeção satisfatória do produto na circulação.

EPREX[®] não deve ser administrado por infusão intravenosa ou misturado com outras drogas.

Injeção subcutânea

O volume máximo por local de injeção deve ser de 1 mL. No caso de volumes maiores, deve-se usar mais de um local de injeção.

As injeções devem ser administradas nos membros ou na parede abdominal anterior.

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 1g/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 se aproximar 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 < 6 g/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 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:

Peso (kg)	Dose (UI/kg administrada 3x/semana)	
	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 em diálise peritoneal

Em pacientes em 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. 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 pediátricos em diálise peritoneal

O tratamento é dividido em duas fases:

- Fase de Correção:

Dose de 50 UI/kg, três vezes por semana, por via intravenosa ou subcutânea.

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:

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:

Peso (kg)	Dose (UI/kg administrada 3x/semana)	
	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 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, **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 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 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 **EPREX**[®] 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 **EPREX**[®] 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 1 g/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/mcL, 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/mcL, 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 a cirurgia

EPREX[®] 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 **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 \leq 13 g/dL. A administração deve ser interrompida caso a hemoglobina atinja 15 g/dL ou acima e doses adicionais não devem ser administradas.

Populações especiais

Pediátricos (17 anos de idade ou menos)

Tratamento de pacientes pediátricos com anemia induzida por quimioterapia

A segurança e eficácia de **EPREX**[®] em pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia não foram estabelecidas.

Tratamento de pacientes pediátricos infectados pelo HIV tratados com zidovudina

A segurança e eficácia de **EPREX**[®] em pacientes pediátricos infectados pelo HIV tratados com zidovudina não foram estabelecidas.

Tratamento de pacientes pediátricos a serem submetidos à cirurgia em um programa de pré-doação autóloga

A segurança e eficácia de **EPREX**[®] em pacientes pediátricos a serem submetidos a cirurgia em um programa de pré-doação autóloga não foram estabelecidas.

Tratamento de pacientes pediátricos a serem submetidos à cirurgia ortopédica eletiva de grande porte

A segurança e eficácia de **EPREX**[®] em pacientes pediátricos em programação para cirurgia ortopédica eletiva de grande porte não foram estabelecidas.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

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

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.

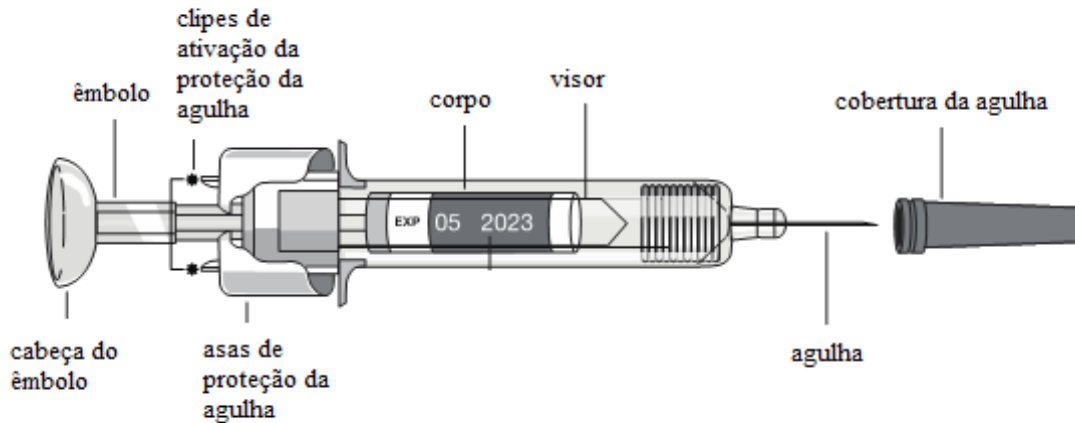
USO SUBCUTÂNEO

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 perfurocortantes.



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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente durante o tratamento com EPREX® 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 de EPREX® 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 (vide “Advertências e Precauções”).

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 **EPREX**[®] 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 de **EPREX**[®] foi avaliado em 2136 pacientes com anemia, incluindo: 228 indivíduos com insuficiência renal crônica tratados com **EPREX**[®] 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 relatadas por $\geq 1\%$ dos sujeitos tratados com **EPREX**[®] nestes estudos são apresentadas na Tabela a seguir.

Resumo das reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos em estudos clínicos com EPREX[®]

	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), acidente 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 encefalopatia hipertensiva.

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 **EPREX**[®].

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 Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A margem de segurança terapêutica de **EPREX**[®] é muito ampla. A superdose por **EPREX**[®] 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. – Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, 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



® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/04/2019.



CCDS 1708

VPS 08.2

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição 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	051642/14-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/06/2014	051642/14-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/06/2014	Inclusão Inicial	VP01/VPS 01	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
03/09/2014	0733207/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2014	0645121/14-7	Alteração de Texto de Bula	25/08/2014	VP: 6 VPS: 8	VP02/VPS 02	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
27/07/2015	0661561/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/06/2015	0516308/15-1	Alteração de Texto de Bula	17/07/2015	VP: 8 VPS: 2 e 9	VP03/VPS 03	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
28/09/2015	0862043/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/09/2015	0862043/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/09/2015	VP: 4 VPS: 3 e 5	VP04/VPS 04	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
17/11/2015	1003291/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/11/2015	1003291/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/11/2015	VP: 6 VPS: 2 e 8	VP05/VPS 05	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
15/03/2017	0411123/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2017	0411123/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2017	VP: Apresentações, 5 e Dizeres Legais VPS: Apresentações, 7 e Dizeres Legais	VP06/VPS 06	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
09/06/2017	1144216/17-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/06/2017	1144216/17-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/06/2017	VP: 4 VPS: 5	VP07/VPS 07	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
25/10/2017	2146483/17-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/10/2017	2146483/17-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/10/2017	VP: 4 VPS: 2 e 5	VP08/VPS 08	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3.000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO

16/05/2019	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/12/2017	2262025/17-7	Alteração de Texto de Bula	15/04/2019	VP: 1 e 6 VPS: 1 e 8	VP08.2/V PS08.2	1.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 2.000 UI/0,5 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,5 ML + 1 DISPOSITIVO 3000 UI/0,3 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,3 ML + 1 DISPOSITIVO 4.000 UI/0,4 ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 0,4 ML + 1 DISPOSITIVO 10.000 UI/ML SOL INJ CT 6 SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO 40.000 UI/ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA X 1,0 ML + 1 DISPOSITIVO
------------	-----	---	------------	--------------	----------------------------	------------	-------------------------	--------------------	---