

Jun09

EPREX®

alfaepoetina

**IDENTIFICAÇÃO DO
MEDICAMENTO
FORMAS FARMACÊUTICAS E
APRESENTAÇÕES**

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

Seringas Preenchidas com dispositivo de segurança (PROTECS™):

Seringas Preenchidas de 0,5 mL com 1.000 UI/0,5 mL (2.000 UI/mL), em embalagem com 6 unidades

Seringas Preenchidas de 0,5 mL com 2.000 UI/0,5 mL (4.000 UI/mL), em embalagem com 6 unidades

Seringas Preenchidas de 0,3 mL com 3.000 UI/0,3 mL (10.000 UI/mL), em embalagem com 6 unidades

Seringas Preenchidas de 0,4 mL com 4.000 UI/0,4 mL (10.000 UI/mL), em embalagem com 6 unidades

Seringas Preenchidas de 1,0 mL com 10.000 UI/mL, em embalagem com 6 unidades

Seringas Preenchidas de 1,0 mL com 40.000 UI/mL, em embalagem com 1 unidade

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO INTRAVENOSO / SUBCUTÂNEO

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
cloreto de sódio	4,38 mg	4,38 mg	4,38 mg	4,38 mg
fosfato de sódio monobásico diidratado	1,16 mg	1,16 mg	1,16 mg	1,16 mg
fosfato de sódio dibásico diidratado	2,23 mg	2,23 mg	2,23 mg	2,23 mg
glicina	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg

	mg	mg	mg	mg
polissorbato	0,30	0,30	0,30	0,30
80	mg	mg	mg	mg
água para	qsp 1	qsp 1	qsp 1	qsp 1
injetáveis	mL	mL	mL	mL

INFORMAÇÕES AO PACIENTE COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A eficácia de **Eprex® (alfaepoetina)** é medida pelo aumento da hemoglobina (quantidade de células vermelhas no sangue) resultante do tratamento com **Eprex® (alfaepoetina)**. O aumento da hemoglobina não é imediato.

Geralmente leva algumas semanas para que a hemoglobina comece a aumentar. O tempo e a dose de **Eprex® (alfaepoetina)** necessários para promover o aumento varia de acordo com cada paciente.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

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

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

- no tratamento da anemia associada ao câncer não mielóide e secundária a quimioterapia mielossupressora;
- na anemia do paciente com AIDS e submetido ao tratamento com zidovudina (AZT).
- no programa de doação sanguínea autóloga para facilitar a coleta de sangue autólogo e diminuir o risco de transfusões alogeneicas em pacientes com anemia moderada (hemoglobina entre 10-13 g/dL e sem deficiência de ferro). Esses pacientes serão submetidos a cirurgia efetiva de grande porte onde se estima uma necessidade transfusional elevada (mais de 4 unidades para o sexo feminino e mais de 5 unidades para o sexo masculino).
- para aumentar os níveis de hemoglobina no período pré-operatório, evitando-se transfusões

autólogas, em pacientes adultos que serão submetidos a cirurgias ortopédicas de grande porte. A anemia deve ser moderada (hemoglobina entre 10-13 g/dL), o paciente não deve estar em programa de doação sanguínea autóloga e a perda de sangue esperada deve ser moderada (900-1800 ml).

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula do medicamento.

- Pressão alta não controlada com medicamento.
- Doença grave no coração, nas artérias, nas carótidas ou doença vascular cerebral, em pacientes que

serão submetidos a cirurgia ortopédica de grande porte e não serão incluídos em programa de doação sanguínea autóloga.

Advertências

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

- doença do coração (como angina);
- distúrbios da circulação sanguínea, resultando em pontadas e agulhadas, mãos ou pés frios ou câimbras musculares nas pernas;
- distúrbios de coagulação sanguínea;
- ataques epilépticos ou convulsões;
- câncer;
- anemia de outras causas;
- insuficiência hepática.

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

Se você for atendido em um hospital ou por outro médico para qualquer tratamento ou for submetido a um exame de sangue, lembre-se de informar que você está usando

Eprex® (alfaepoetina), pois **Eprex® (alfaepoetina)** pode alterar os resultados.

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

Mulheres com insuficiência renal crônica- podem ter a menstruação interrompida.

Algumas destas mulheres podem ter reinício do ciclo menstrual após correção da anemia com **Eprex®**

(alfaepoetina). Assim, antes de iniciar o uso de **Eprex® (alfaepoetina)**, as mulheres devem conversar com seu médico sobre a necessidade de usar métodos para prevenir a gravidez. Lembre-se de informar o seu médico se você usou **Eprex® (alfaepoetina)** ou outro medicamento a base de epoetina no passado e se sua anemia piorou. Informe seu médico imediatamente se você começar a sentir cansaço, tontura ou falta de ar.

Precauções

Eprex® (alfaepoetina) não deve ser usado:

- após o prazo de validade do medicamento;
- se o lacre estiver rompido;
- se o líquido apresentar coloração ou partículas em suspensão;

- se você souber ou achar que **Eprex®** pode ter sido acidentalmente congelado;
- se houver uma falha no funcionamento da geladeira;
- se você souber ou suspeitar que **Eprex®** tenha sido deixado a temperatura ambiente por mais de 60 minutos antes da injeção.

Interações Medicamentosas

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

Se você estiver tomando um fármaco (medicamento) conhecido por ciclosporina (para suprimir seu sistema imune após um transplante), seu médico deve solicitar testes

sanguíneos especiais para verificar os níveis de ciclosporina enquanto você estiver utilizando **Eprex® (alfaepoetina)**.

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

Gravidez (Categoria C) e Lactação
Eprex® (alfaepoetina) não é recomendado em pacientes cirúrgicas grávidas ou amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico.

Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto Físico

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

Características Organolépticas

Não se aplica.

Dosagem

Eprex® (alfaepoetina) pode ser administrado por via intravenosa ou subcutânea.

Pacientes com Insuficiência Renal Crônica

Em pacientes com insuficiência renal crônica e acesso intravenoso disponível (pacientes em hemodiálise), a administração de **Eprex® (alfaepoetina)** por via intravenosa é preferível. Se o acesso intravenoso não estiver disponível, **Eprex® (alfaepoetina)** pode ser administrado por via subcutânea. A concentração de hemoglobina ideal deve ser de 10 a 12 g/dL em adultos e de 9,5 a 11 g/dL em crianças. Em pacientes com insuficiência renal crônica a hemoglobina deve ser mantida no máximo em 12 g/dL.

O conteúdo de ferro do organismo deve ser avaliado para todos os pacientes antes e durante o tratamento e a suplementação com ferro deve ser feita, se necessário. Outras causas de anemia como deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico devem ser excluídas antes de iniciar a terapia com **Eporex® (alfaepoetina)**.

Na fase de correção da anemia, a dose de **Eporex® (alfaepoetina)** deve ser aumentada se a hemoglobina não aumentar 1 g/dL/mês. Um aumento clinicamente significativo na hemoglobina geralmente não é observado em menos de 2 semanas e pode requerer até 6 - 10 semanas em alguns pacientes. Uma vez atingida a concentração ideal de hemoglobina, a dose deve ser diminuída em 25

UI/KgKg/dose, com o objetivo de evitar um excesso no nível ideal. Além disso, se a concentração de hemoglobina exceder 12 g/dL, a terapia deve ser descontinuada (interrompida).

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

Reduções da dose podem ser feitas através da omissão (não utilização) de uma das doses semanais ou pela redução da quantidade de cada dose.

Pacientes Adultos em Hemodiálise

Em pacientes em hemodiálise, com acesso intravenoso disponível a

administração de **Eporex®** (**alfaepoetina**) por via intravenosa é preferível. Se o acesso intravenoso não estiver disponível, **Eporex®** (**alfaepoetina**) pode ser administrado por via subcutânea. O tratamento é dividido em duas fases:

Fase de Correção

Dose de 50 UI/KgKg, 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 concentração ideal de hemoglobina seja atingida.

Fase de Manutenção

A dose usual para manter as concentrações ideais de hemoglobina está entre 30 e 100 UI/Kg, três vezes por semana. Dados disponíveis sugerem que pacientes com anemia

grave com valores basais de hemoglobina < 6 g/dL podem requerer doses de manutenção maiores do que os pacientes com anemia menos grave.

Pacientes Adultos em Diálise Peritoneal

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

Fase de Correção

Dose de 50 UI/Kg, duas vezes por semana, por via subcutânea. Quando necessário, os ajustes de dose devem ser feitos em incrementos de 25 UI/Kg, duas vezes por semana, em intervalos de pelo menos 4 semanas até que a concentração ideal de hemoglobina seja atingida.

Fase de Manutenção

A dose usual para manter as concentrações ideais de hemoglobina está entre 25 e 50 UI/Kg, duas vezes por semana.

Pacientes Adultos em Pré-diálise

Em pacientes com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise, sem acesso intravenoso disponível,

Eprex® (alfaepoetina) 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, por via subcutânea ou 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

concentração ideal de hemoglobina seja atingida.

Fase de Manutenção

A dose usual para manter as concentrações ideais de hemoglobina está entre 17 e 33 UI/Kg, três vezes por semana.

Pacientes Pediátricos em Hemodiálise

O tratamento é dividido em duas fases:

Fase de Correção

Dose de 50 UI/Kg, três vezes por semana, por via intravenosa. Quando necessário, os ajustes de dose devem ser feitos em incrementos de 25 UI/Kg, três vezes por semana, em intervalos de pelo menos 4 semanas, até que a concentração ideal de hemoglobina 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 após 6 meses de tratamento:

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

Os dados disponíveis sugerem que os pacientes com anemia grave com valores basais de hemoglobina < 6,8 g/dL podem requerer doses de manutenção maiores que os pacientes com anemia menos grave.

Pacientes com Câncer

A via subcutânea deve ser usada. A concentração de hemoglobina ideal deve ser de aproximadamente 12 g/dL e deve ser individualizada com base na avaliação do paciente.

Eprex® (alfaepoetina) pode ser administrado para o tratamento de pacientes com anemia sintomática. A dose inicial para a prevenção ou tratamento da anemia deve ser de 150 UI/Kg, 3 vezes por semana, por via subcutânea. Se, após 4 semanas de tratamento, o aumento nos níveis de hemoglobina for < 1 g/dL, a dose deve ser aumentada para 300 UI/Kg, por 4 semanas. 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® (alfaepoetina)** é improvável e o tratamento deve ser descontinuado.

Em pacientes adultos o tratamento da anemia também pode ser feito com **Eprex® (alfaepoetina)** 40.000 UI por via subcutânea uma vez por semana. Uma taxa de aumento de hemoglobina > 1 g/dL por 2 semanas ou 2 g/dL por mês ou níveis de hemoglobina > 12 g/dL devem ser evitados. Se os níveis de hemoglobina são aumentados em mais de 1 g/dL por 2 semanas ou 2 g/dL por mês ou se a hemoglobina estiver próxima de 12 g/dL, deve-se reduzir a dose de **Eprex® (alfaepoetina)** em cerca de 25 - 50%. Se a hemoglobina exceder 12 g/dL, a terapia deve ser descontinuada até que estes níveis caiam para 12 g/dL e então, reinstitue-se a terapia com **Eprex® (alfaepoetina)** com uma dose 25% abaixo da dose prévia.

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

O conteúdo de ferro do organismo deve ser avaliado para todos os pacientes (Veja o item "*Pacientes com Insuficiência Renal Crônica*").

Pacientes portadores de AIDS tratados com zidovudina (AZT)

Antes do início do tratamento com **Eporex® (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 **Eporex® (alfaepoetina)**.

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® (alfaepoetina)** 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. O conteúdo de ferro do organismo deve ser avaliado para todos os pacientes (Veja o item "*Pacientes com Insuficiência Renal Crônica*").

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

Todas as contra-indicações, precauções e advertências associadas ao programa de doação sanguínea autóloga devem ser respeitadas.

Eprex® (alfaepoetina) deve ser administrado após o término de cada procedimento de doação, via endovenosa, 3 semanas antes da cirurgia.

Para pacientes que necessitam de menor grau de estimulação da eritropoese, a posologia de **Eprex® (alfaepoetina)** é de 150-300 UI/Kg, duas vezes por semana. Para pacientes com hemoglobina entre 10-13 g/dL que necessitam de pré-depósito de pelo menos 4 unidades de sangue, recomenda-se a posologia de 600 UI/Kg por intravenosa, duas vezes por semana.

O conteúdo de ferro do organismo deve ser avaliado para todos os

pacientes (Veja o item "*Pacientes com Insuficiência Renal Crônica*"). A suplementação adequada com ferro (por exemplo, pelo menos 200 mg de ferro elementar via oral diariamente) deve ser iniciada assim que possível e deve ser continuada ao longo de toda a terapia.

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

Deve ser usada a via subcutânea de administração. Todos os pacientes tratados com **Eprex® (alfaepoetina)** devem receber uma adequada suplementação de ferro (por exemplo, 200 mg/dia de ferro elementar, por via oral), durante todo o tempo de tratamento com **Eprex® (alfaepoetina)**. A dose recomendada

é de 600 UI/Kg de **Eprex® (alfaepoetina)**, 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 cirurgia. A administração deve ser interrompida caso a hemoglobina atinja 15 g/dL.

Como Usar

Recomenda-se que as injeções sejam feitas por pessoal treinado. Não use **Eprex® (alfaepoetina)**, se houver partículas em suspensão dentro da seringa (ou do frasco-ampola). Para as injeções, devem ser utilizadas

seringa e agulhas apropriadas e descartáveis. A área de aplicação deve ser desinfetada com álcool antes da aplicação. Não agite a solução, pois isto pode desnaturar a glicoproteína, tornando-a inativa. Não congele a seringa preenchida. Deve-se prestar atenção para que a dose correta seja administrada. **NÃO ADMINISTRE OUTRAS MEDICAÇÕES SIMULTANEAMENTE, NA MESMA SERINGA.** Apenas uma dose de **Eprex® (alfaepoetina)** deve ser aplicada a partir de cada seringa preenchida ou frasco-ampola. Qualquer fluido que sobrar deve ser descartado.. **Eprex® (alfaepoetina)** seringa preenchida com dispositivo de segurança (PROTECS™) apresenta dispositivo de segurança (PROTECS™) o qual contribui para a prevenção de acidentes perfuro-cortantes.

Uso Intravenoso

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. **Eporex® (alfaepoetina)** não deve ser administrado em infusão ou combinado a outras soluções parenterais.

Uso Subcutâneo

Após assepsia (limpeza) local, injete a quantidade adequada por via

subcutânea. Pode-se utilizar, por exemplo, a face anterior da coxa, os braços ou a parede abdominal anterior. Portanto, no caso de volumes maiores, deve-se utilizar mais de um local de aplicação.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Como qualquer outro medicamento, **Eprex® (alfaepoetina)** pode causar efeitos colaterais indesejáveis:

- Se você apresentar dor de cabeça, particularmente súbita do tipo enxaqueca, começar a se sentir confuso ou tiver convulsão, informe seu médico imediatamente. Estes podem ser sinais de um aumento repentino na pressão arterial necessitando de um tratamento imediato.
- Aumento da pressão arterial que pode precisar de tratamento com fármacos, ou ajuste da dose dos medicamentos que você já esteja usando para pressão alta. Seu médico irá monitorar regularmente sua pressão arterial enquanto você estiver usando **Eprex® (alfaepoetina)**.

- Sintomas parecidos com gripe, como dor de cabeça, dor pelo corpo, dor nas articulações, fraqueza, cansaço, vertigem e calafrios. Estes sintomas podem ser mais comuns no início do tratamento. Se você apresentar estes sintomas durante injeção intravenosa de **Eprex® (alfaepoetina)**, diminuir a velocidade da injeção pode ajudar a evitá-los.

- Convulsões, erupções cutâneas e acúmulo de fluido sob a pele das pálpebras (edema), que podem ser resultado de uma reação alérgica.

- Vermelhidão, queimação e dor no local de aplicação de **Eprex® (alfaepoetina)**.

Informe seu médico imediatamente se você começar a sentir cansaço, tontura ou falta de ar.

Estes sintomas podem significar resposta inadequada à alfaepoetina e

as causas mais freqüentes são deficiência de ferro, infecções, inflamações, deficiência de vitaminas, perda de sangue e outros. Em pacientes com insuficiência renal, os sintomas de cansaço, tontura ou falta de ar podem raramente estar relacionados a baixa produção de células vermelhas pela medula óssea. Apenas o seu médico saberá identificar o problema e resolvê-lo.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

A margem de segurança terapêutica de **Eprex® (alfaepoetina)** é muito ampla. A superdose por alfaepoetina pode produzir efeitos que são derivados dos efeitos farmacológicos do hormônio. A resposta é

dependente da dose e é individualizada para cada paciente. Em caso de superdose poderá ocorrer hipertensão arterial. Flebotomia pode ser realizada na ocorrência de níveis excessivamente altos de hemoglobina. Deve-se tomar cuidados adicionais de suporte de acordo com o necessário.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

- **Eporex® (alfaepoetina)** seringa preenchida deve ser conservado na geladeira. Contudo, não guardar no congelador e nem no freezer.

- Conservar **Eporex® (alfaepoetina)** na embalagem original até o momento de utilizá-lo.
- Antes de usar **Eporex® (alfaepoetina)** seringa preenchida, deixá-lo a temperatura ambiente por 15 a 30 minutos. Nunca deixe **Eporex® (alfaepoetina)** em temperatura ambiente por mais de 60 minutos antes da aplicação da injeção, nem deixe o medicamento exposto ao sol.
- Nunca aqueça **Eporex® (alfaepoetina)**.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Eporex® (alfaepoetina) é uma glicoproteína purificada (alfaepoetina), responsável pela estimulação da produção de glóbulos vermelhos. A eritropoetina humana é produzida principalmente pelos rins, sendo sua biossíntese e secreção estimuladas pela diminuição da oxigenação dos tecidos ou diminuição na quantidade de glóbulos vermelhos. Existem estados patológicos em que a produção de eritropoetina humana se encontra abaixo do normal, principalmente naqueles associados a uma redução do parênquima renal funcionante, verificado na insuficiência renal crônica. Uma vez que tanto a produção, quanto a maturação das células precursoras dos eritrócitos estão na dependência

da eritropoetina, as condições patológicas citadas resultam em anemia. Não é possível obter quantidades adequadas de epoetina, para uso terapêutico, a partir de fontes naturais. Conseqüentemente, a tecnologia de recombinação gênica constituiu-se na única solução praticável como fonte para a obtenção dessa substância, a partir de células de mamíferos, nas quais se insere o gene responsável pela síntese da eritropoetina humana. A epoetina produzida por essa técnica de recombinação gênica (alfaepoetina) é indistinguível da eritropoetina humana no que se refere à atividade biológica. A meia-vida de **Eprex®** (**alfaepoetina**) é de 5-6 horas após a administração intravenosa e de aproximadamente 24 horas após administração subcutânea. A

biodisponibilidade da epoetina administrada por via subcutânea é de aproximadamente 25%.

Propriedades Farmacodinâmicas

A eritropoetina é um fator estimulante da mitose e hormônio de diferenciação que estimula a eritropoese. A alfaepoetina não pode ser diferenciada da eritropoetina humana com relação as suas propriedades biológicas.

A eficácia biológica da alfaepoetina foi demonstrada *in vivo* em vários modelos animais (ratos normais e anêmicos, camundongos policitêmicos). Após a administração da alfaepoetina, ocorre aumento do número de eritrócitos, dos níveis de hemoglobina, da contagem de reticulócitos e da taxa de incorporação de ^{59}Fe .

É possível demonstrar, com auxílio de cultura de células da medula óssea humana, que a alfaepoetina estimula especificamente a eritropoese e não afeta a leucopoiese. Não foram detectadas ações citotóxicas da alfaepoetina nas células da medula óssea.

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

Os perfis de tempo para alterações da alfaepoetina com albumina humana na porcentagem de reticulócitos, hemoglobina e contagem total de glóbulos vermelhos foram similares

entre dois esquemas posológicos, 150 UI/Kg 3x/semana e 40.000 UI/mL 1x/semana, tanto em indivíduos saudáveis como com anemia por câncer. As AUCs dos respectivos parâmetros farmacodinâmicos foram similares entre estes dois esquemas posológicos em indivíduos saudáveis e, também, em pacientes com anemia por câncer, embora a extensão do aumento da hemoglobina e dos glóbulos vermelhos tenha sido menor em indivíduos com anemia por câncer em relação aos indivíduos saudáveis (em termos de AUC da hemoglobina e contagem de glóbulos vermelhos).

O efeito da alfaepoetina na energia e capacidade de realizar as atividades diárias foi avaliado em estudos clínicos multicêntricos, duplo-cegos e controlados com placebo e em dois

estudos abertos em pacientes com anemia por câncer recebendo quimioterapia. Em um estudo duplo-cego amplo, os pacientes tratados com alfaepoetina apresentaram melhoras significantes na energia, nível de atividade diária e fadiga em relação ao placebo. Estudos randomizados menores e abertos suportaram estes efeitos, onde se observou melhora na qualidade de vida mesmo em elevações pequenas de hemoglobina, como 1 g/dL. A eritropoetina é um fator de crescimento que estimula primariamente a produção de células vermelhas. Os receptores da eritropoetina podem estar expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Existe informação insuficiente para definir se o uso de agentes estimulantes da eritropoese

(ESAs), quando recomendado, têm um efeito adverso no tempo para a progressão do tumor ou na sobrevida livre de progressão.

Estudos exploraram os efeitos dos ESAs na sobrevida e/ou progressão do tumor com níveis de hemoglobina acima do recomendado.

Em um estudo randomizado controlado EPO-INT-76 (Estudo BEST) com alfaepoetina em 939 mulheres com câncer de mama metastático recebendo quimioterapia, as pacientes receberam alfaepoetina semanal ou placebo por até um ano. Este estudo foi desenhado para mostrar que a sobrevida seria superior quando um ESA fosse administrado para prevenir anemia, com o objetivo de manter níveis de hemoglobina entre 12 e 14 g/dL ou hematócritos entre 36% e 42%). O estudo foi finalizado

precocemente quando os resultados interinos demonstraram aumento na mortalidade aos 4 meses (8,7% vs 3,4%) e aumento na taxa de eventos trombóticos fatais (1,1.% alfaepotina vs 0,2% placebo) nos primeiros 4 meses do estudo entre os pacientes tratados com alfapoetina. A causa de morte mais freqüente atribuída pelos investigadores nos primeiros 4 meses foi a progressão da doença: 28 das 41 mortes no braço da alfaepoetina e 13 das 16 mortes no braço placebo. O tempo estimado para a progressão do tumor não foi diferente entre os dois grupos. Baseado na estimativa de Kaplan-Meier, ao término do estudo, a sobrevida aos 12 meses foi menor no grupo da alfaepoetina do que no placebo (70% vs 76%), HR 1,37(95% IC 1,07-1,75) p=0,012.

Em outro estudo controlado por placebo usando betaepoetina em 351 pacientes com câncer de cabeça e pescoço (estudo ENHANCE), a droga estudada foi administrada para manter os níveis de hemoglobina em 14g/dL em mulheres e em 15 g/dL nos homens. Sobrevida livre de progressão local foi significativamente menor em pacientes recebendo betaepoetina. No estudo DAHANCA 10, 522 pacientes com câncer de cabeça e pescoço de células escamosas recebendo radioterapia foram randomizados para receber alfadarbopoetina ou placebo para manter os níveis de hemoglobina maiores do que 12 g/dL. Uma análise interina em 484 pacientes demonstrou um aumento de 10% na taxa de recidiva local entre os pacientes

tratados com alfacarbopoetina. Ao término do estudo houve tendência para pior sobrevida no braço da alfacarpoetina.

Uma revisão sistemática de 57 estudos clínicos randomizados controlados (incluindo os estudos BEST e ENHANCE) avaliando 9353 pacientes com câncer comparou ESA e transfusão versus o uso de apenas transfusão na profilaxia ou tratamento de anemia em pacientes com câncer com ou sem terapia antineoplásica concomitante. Um aumento do risco relativo de eventos tromboembólicos (RR 1,67; 95% IC: 1,35-2,06; 35 estudos e 6769 pacientes) foi observado em pacientes tratados com ESAs. Foi observada uma razão de risco de 1,08 (95% IC: 0,99-1,18; 42 estudos e 8167 pacientes) para sobrevida global nos pacientes

tratados com ESAs. O uso de ESAs para o tratamento da anemia em pacientes com câncer em quimioterapia foi associado com razão de risco de 0,99 (95% IC: 0,72-1,36) em sobrevida global. A análise do subgrupo dos pacientes anêmicos com câncer recebendo quimioterapia a partir desta revisão sistemática demonstrou razão de risco de 0,92 (95% IC: 0,78-1,09) em quimioterapia com cisplatina e de 1,10 (95% IC: 0,96-1,24) para quimioterapia sem cisplatina.

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 Kg. KgPara 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.

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. A meia-vida para a administração subcutânea é estimada em cerca de 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 $19,4 \pm 8,1$ e $15,0 \pm 6,1$ Kg.

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.

Cmáx (mUI/mL)	Cíin (mUI/mL)	t1/2 (h)
150 UI/Kg 3x /semana (n=24)	191 (100,1)	39 (17,9)
40.000 UI 1x /semana (n=22)	785 (427,3)	13 (9,5)

- Dados do estudo EPO-PHI-370.
A biodisponibilidade da alfaepoetina no esquema posológico de 40.000 UI/semana em relação à administração de 150 UI/Kg 3x/semana, com base na comparação da AUC, foi de 176%.

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

C _{máx} (mUI/mL)	C _{mín} (mUI/mL)	t _{1/2} (h)
150 UI/Kg 3x /semana (n=17)	143 (54,2)	18 (9,3)
40.000 UI 1x /semana (n=17)	861 (445,1)	3,8 (4,27)

- Dados do estudo EPO-PHI-373.
A biodisponibilidade da alfaepoetina no esquema posológico de 40.000

UI/mL/semana em relação a 150 UI/Kg 3x/semana, com base na comparação da AUC, foi de 239%. A biodisponibilidade da alfaepoetina 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 sadios

C _{máx} (mUI/mL)	C _{mín} (mUI/mL)	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/Kg)
150	163	28,6	9,00	25,0
3x/sem	(53,6)	(10,4)	(3,29)	(7,13)
ana (n=6)				[n=4]
40.000	103	9,25	21,0	28,8
1x/sem	(23,8)	(5,74)	(7,10)	(8,10)
ana (n=6)				(12,63,05)

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} (mUI/mL)	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/Kg)
150 UI/Kg 3x/sem ana (n=14)	414 (312)	90,4 (41,4)	13,3 (12,4)	43,7 (3,94)
40.000 UI 1x/sem ana (n=18)	107 (510)	116 (230)	38,5 (17,8)	35,3 (16,8)

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	178	- 14,2	41,9	23,6
UI/Kg 3x/semana (n=4)	(57,5)	- (6,6 - 7)	(14,8)	(9,51)
			[n=2]	
40.000	897	- 22,3	38,8	13,9
UI 1x/semana (n=7)	(322)	- (4,5 - 4)	(11,0)	(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 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_{max} 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_{max} (m UI/mL)	C_{mi}	t_{max} (h)	$t_{1/2}$	CL/F (m L/h/Kg)
	n	a	2	

				(h)	
150	642	207	14,9	28,	12,1
UI/Kg	(40	(30	8	3	(11,15)
3x/sem	2,7)	1,4)	(8,8	(19,	
ana			34)	18)	
(n=16)				[n=	
				7]	
40.000	128	148	48,7	76,	5,58
UI	9	(14	4	2	(1,786)
1x/sem	(43	4,2)	(28,	(45,	
ana	1,0)		251)	75)	
(n=19)				[n=	
				9]	

a Cmin 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

Cmax	Cmin	tmax	t 1/2	CL/F
(mUI/mL)	a	(h)	(h)	(mL/h/Kg)

150 UI/Kg 3x/sem ana (n=9)	357 (246, 2)	- 20,67 (20,1 09)	30,0 (10,0 0)	17,2 (7,80)
			[n=6]	
40.000 UI 1x/sem ana (n=11)	941 (372, 7)	- 24,54 (10,7 94)	46,7 (22,2 9)	12,7 (7,51)

a Cmin foi estimada durante o estudo calculando a média semanal das concentrações séricas antes da dose.
- Dados do estudo EPO-P01-108

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Insuficiência Renal Crônica

Em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), a resposta ao **Eprex® (alfaepoetina)** foi consistente entre todos os estudos. Na presença de

estoques adequados de ferro, o tempo para alcançar o valor-alvo da hemoglobina depende da hemoglobina basal e da taxa de elevação da hemoglobina. A taxa de aumento da hemoglobina depende da dose de **Eprex® (alfaepoetina)** e da variação individual. Em estudos clínicos com doses iniciais de 50-150 UI/Kg IV ou SC 3 vezes por semana, aproximadamente 95% dos pacientes responderam com aumento clinicamente significativo da hemoglobina e ao final de aproximadamente 2 meses de tratamento praticamente todos os pacientes estavam livres de transfusão.^{1,2}

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® (alfaepoetina)**. A dose inicial de **Eprex® (alfaepoetina)** 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® (alfaepoetina)** (95% versus 58%). Dentro de 12 semanas após o

início do tratamento com **Eporex® (alfaepoetina)**, 92% dos pacientes pediátricos estavam livres de transfusões em comparação com 65,4% daqueles que receberam placebo.

Pacientes portadores de AIDS tratados com zidovudina

Eporex® (alfaepoetina) 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 **Eporex®** e 88/130 placebo) com níveis séricos de eritropoetina endógena menor ou igual a 500 $\mu\text{m/mL}$ antes do estudo, **Eporex® (alfaepoetina)** reduziu o número cumulativo médio de unidades de transfusão de hemáceas

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® (alfaepoetina)** *versus* 18% dos tratados com placebo não necessitaram de transfusão no segundo e terceiro meses de tratamento. O tratamento com **Eprex® (alfaepoetina)** também resultou em aumento significativo do hematócrito em relação ao placebo.³

Pacientes com Câncer em Quimioterapia

Em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia, o tratamento com **Eprex® (alfaepoetina)** foi associado a resposta da hemoglobina significativamente maior no grupo

tratado que no grupo placebo (7,6% versus 1,3% placebo, $p < 0,008$).³

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® (alfaepoetina)** 300 UI/Kg reduziu significativamente ($p = 0,024$) o risco de transfusão de hemáceas em pacientes com hemoglobina pré-tratamento entre 10 e 13 g/dL; 16% (5/31) dos pacientes tratados com 300 UI/Kg de **Eprex® (alfaepoetina)**, 23% (6/26) com 100 UI/Kg e 45% (13/29) tratados com placebo receberam transfusões.⁴

Referências

1. Evans RW, Rader B, Manninen DL et al. The Quality of Life of

Hemodialysis Recipients Treated with Recombinant Human Erythropoietin. JAMA 1990, 263: 825-830.

2. Lundin AP, Akerman MJH, Chesler RM, Delano BG, Goldberg N, Stein RA and Friedman EA. Exercise in Hemodialysis Patients after Treatment with Recombinant Human Erythropoietin. Nephron 1991, 58: 315-319.

3. Data on File. Ortho Biologics, Inc.

4. 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.

INDICAÇÕES

Eprex® (alfaepoetina) está indicado:

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

- no tratamento da anemia associada ao câncer não mielóide e secundária a quimioterapia para redução de necessidade de transfusão de hemáceas

- 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 aloegenicas 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).

CONTRA INDICAÇÕES

Hipertensão arterial não controlada.

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente da fórmula.

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

Doença grave no coração, nas artérias, nas carótidas ou doença vascular cerebral, incluindo infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, 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 não possa receber profilaxia adequada com antitrombóticos.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Antes de usar **Eporex® (alfaepoetina)** seringa preenchida deixá-lo a temperatura ambiente por 15 a 30 minutos. Nunca deixe **Eporex® (alfaepoetina)** em temperatura ambiente por mais de 60 minutos antes da aplicação da injeção, nem deixe o medicamento exposto ao sol. Nunca aqueça **Eporex® (alfaepoetina)**.

Cuidados para aplicação

Produtos para uso injetável devem ser examinados visualmente em relação à possibilidade de existirem partículas

ou alterações de cor, antes de serem administrados. Não agite a solução, pois pode desnaturar a glicoproteína, tornando-a inativa. Como **Eporex® (alfaepoetina)** não contém conservantes, deve ser usado como dose única, desprezando-se possíveis sobras da seringa

Eporex® (alfaepoetina) seringa preenchida com dispositivo de segurança (PROTECS™): as seringas preenchidas apresentam dispositivo de segurança (PROTECS™) o qual contribui para a prevenção de acidentes perfurocortantes.

Uso Intravenoso

A injeção deve ser aplicada durante 1 a 5 minutos, dependendo da dose total. Em pacientes em hemodiálise, a injeção em bôlus pode ser

administrada durante a diálise através de acesso venoso adequado.

Alternativamente, a injeção pode ser administrada através da agulha da fístula após a sessão de diálise, seguida por 10 mL de solução salina para lavar a veia e garantir que a dose toda atinja a corrente sanguínea. 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.

Uso Subcutâneo

Após assepsia local, injetar a quantidade adequada por via subcutânea. Pode-se utilizar, por exemplo, a face anterior da coxa, os

braços ou a parede abdominal anterior. 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.

POSOLOGIA

Eprex® (alfaepoetina) pode ser administrado por via intravenosa ou subcutânea.

Pacientes com Insuficiência Renal Crônica

Em pacientes com insuficiência renal crônica, e acesso intravenoso disponível (pacientes em hemodiálise), a administração de **Eprex® (alfaepoetina)** por via intravenosa é preferível. Se o acesso intravenoso não estiver disponível, **Eprex® (alfaepoetina)** pode ser administrado

por via subcutânea. A concentração de hemoglobina ideal deve ser entre 10 e 12 g/dL em adultos e entre 9,5 e 11 g/dL em crianças.

Em pacientes com insuficiência renal crônica a hemoglobina deve ser mantida no máximo em 12 g/dL. O conteúdo de ferro do organismo deve ser avaliado para todos os pacientes antes e durante o tratamento e a suplementação com ferro deve ser feita se necessário. Outras causas de anemia como deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico devem ser excluídas antes de iniciar a terapia com **Eprex® (alfaepoetina)**.

Na fase de correção da anemia, a dose de **Eprex® (alfaepoetina)** deve ser aumentada se a hemoglobina não aumentar 1g/dL/mês. Um aumento clinicamente significativo na hemoglobina

geralmente não é observado em menos de 2 semanas e pode requerer até 6-10 semanas em alguns pacientes. Uma vez atingida a concentração ideal de hemoglobina, a dose deve ser diminuída em 25 UI/Kg/dose com o objetivo de evitar um excesso no nível ideal. Se a concentração de hemoglobina exceder 12 g/dL, a terapia deve ser descontinuada. 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 (pacientes em hemodiálise), a administração de **Eprex® (alfaepoetina)** por via intravenosa é preferível. Se o acesso intravenoso

não estiver disponível, **Eprex®** (**alfaepoetina**) 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 concentração ideal de hemoglobina seja atingida.

Fase de Manutenção

A dose usual para manter as concentrações ideais de hemoglobina está entre 30 e 100 UI/Kg, três vezes por semana. Dados disponíveis sugerem que pacientes com anemia grave com valores basais de hemoglobina < 6 g/dL podem

requerer doses de manutenção maiores do que os pacientes com anemia menos grave.

Pacientes Adultos em Diálise Peritoneal

Em pacientes em diálise peritoneal, sem acesso intravenoso disponível, **Eprex® (alfaepoetina)** 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 concentração ideal de hemoglobina seja atingida.

Fase de Manutenção

A dose usual para manter as concentrações ideais de hemoglobina está entre 25 e 50 UI/Kg, duas vezes por semana.

Pacientes Adultos em Pré-diálise

Em pacientes com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise, sem acesso intravenoso disponível,

Eprex® (alfaepoetina) 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, por via subcutânea ou 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 concentração ideal de hemoglobina seja atingida.

Fase de Manutenção

A dose usual para manter as concentrações ideais de hemoglobina está entre 17 e 33 UI/Kg, três vezes por semana.

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

Pacientes Pediátricos em Hemodiálise

O tratamento é dividido em duas fases:

Fase de Correção

Dose de 50 UI/Kg, três vezes por semana, por via intravenosa. Quando necessário, os ajustes de dose devem ser feitos em incrementos de 25 UI/Kg, três vezes por semana em intervalos de pelo menos 4 semanas até que a concentração ideal de hemoglobina 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 após 6 meses de tratamento:

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

Os dados disponíveis sugerem que os pacientes com anemia grave com valores basais de hemoglobina < 6,8 g/dL podem requerer doses de manutenção maiores que os pacientes com anemia menos grave.

Pacientes com Câncer

A via subcutânea deve ser usada.

A concentração de hemoglobina ideal deve ser de até 12 g/dL em homens e mulheres e não deve ser excedida.

Eprex® (alfaepoetina) pode ser administrado para o tratamento de pacientes adultos com anemia por câncer, durante a terapêutica quimioterápica.

A dose inicial para tratamento da anemia deve ser de 150 UI/Kg, 3 vezes por semana, por via subcutânea. Se após 4 semanas de tratamento, o aumento nos níveis de hemoglobina for < 1 g/dL, a dose deve ser aumentada para 300 UI/Kg por 4 semanas.

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®**

(alfaepoetina) é improvável e o tratamento deve ser descontinuado. Em pacientes adultos o tratamento da anemia também pode ser feito com **Eprex® (alfaepoetina)** 40.000 UI por via subcutânea uma vez por semana.

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%. 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.

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

O conteúdo de ferro do organismo deve ser avaliado para todos os pacientes (Veja o item "*Pacientes com Insuficiência Renal Crônica*").

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)**.

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® (alfaepoetina)** 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.

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

O conteúdo de ferro do organismo deve ser avaliado para todos os

pacientes (Veja o item "*Pacientes com Insuficiência Renal Crônica*").

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

Todas as contra-indicações, precauções e advertências associadas ao programa de doação sanguínea autóloga devem ser respeitadas.

Eprex® (alfaepoetina) deve ser administrado após o término de cada procedimento de doação, via endovenosa, 3 semanas antes da cirurgia. Para pacientes que necessitam de menor grau de estimulação da eritropoese, a posologia de **Eprex® (alfaepoetina)** é de 150-300 UI/Kg, duas vezes por semana. Para pacientes com 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. O conteúdo de ferro no organismo deve ser avaliado para todos os pacientes (Veja o item "Pacientes com Insuficiência Renal Crônica"). A suplementação adequada com ferro (por exemplo, pelo menos 200 mg de ferro elementar via oral diariamente) deve ser iniciada assim que possível e deve ser continuada ao longo de toda terapia.

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

Deve ser usada a via subcutânea de administração. Todos os pacientes tratados com **Eprex® (alfaepoetina)** devem receber uma adequada

suplementação de ferro (por exemplo, 200 mg/dia de ferro elementar, por via oral), durante todo o tempo de tratamento com **Eporex® (alfaepoetina)**.

A dose recomendada é de 600 UI/Kg de **Eporex® (alfaepoetina)**, 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. A administração deve ser interrompida caso a hemoglobina atinja 15 g/dL.

ADVERTÊNCIAS

Geral

Para minimizar o risco de hipertensão arterial, o aumento da taxa de hemoglobina deve ser de aproximadamente 1 g/dL/mês, não devendo exceder a 2 g/dL/mês.

Durante o tratamento, a taxa de hemoglobina deve ser controlada pelo menos uma vez por semana, até que se obtenha um nível estável, passando-se, a partir deste nível, a monitorar periodicamente esta taxa.

A pressão arterial deve ser adequadamente monitorada e controlada antes e durante o início do tratamento com **Eporex®**

(alfaepoetina), prestando atenção particular ao aparecimento ou aumento de cefaléias. Durante o tratamento com **Eporex®**, 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® (alfaepoetina)**.

Eprex® (alfaepoetina) precisa ser usado com cuidado em pacientes com história de gota, convulsões ou epilepsias e insuficiência hepática crônica.

Os níveis de hemoglobina devem ser devidamente monitorados em todos os pacientes tratados com nível de hemoglobina acima do indicado devido ao risco aumentado do potencial de evento tromboembólicos e casos fatais.

A segurança e a eficácia do tratamento com alfaepoetina não foram estabelecidas em pacientes com doenças hematológicas subjacentes (por exemplo: anemia

hemolítica, anemia falciformes, talassemia e porfiria).

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

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. O desenvolvimento de trombocitose é muito raro. A contagem plaquetária deve ser regularmente monitorada durante as primeiras 8 semanas de tratamento.

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 **Eporex® (alfaepoetina)**) para outro agente com autorização de um médico.

Pacientes com Insuficiência Renal

Em pacientes com insuficiência renal crônica, a concentração de hemoglobina não deve exceder o limite superior ideal recomendado no item "Posologia", uma vez que níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dL podem estar associados com maior risco de incidentes cardiovasculares, incluindo morte.

Para garantir uma resposta ótima à alfaepoetina, os estoques de ferro devem ser adequados e deve-se excluir as deficiências de ácido fólico e vitamina B12. Na maioria dos casos, as concentrações séricas de ferritina diminuem concomitantemente ao aumento do volume globular. Assim,

recomenda-se suplementação de ferro elementar (por ex.: em adultos 200-300 mg/dia; em crianças: 100-200 mg/dia) para todos os pacientes cujos níveis de ferritina sérica sejam menores que 100 ng/mL.

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

Como resultado do aumento do volume globular, os pacientes sob hemodiálise freqüentemente requerem aumento da dose de heparina durante a diálise. Se a heparinização não é adequada pode ocorrer oclusão do sistema de diálise. Em algumas pacientes com insuficiência renal crônica, as menstruações recomeçam após o

início do tratamento com **Eporex® (alfaepoetina)**.

Portanto, a possibilidade de ocorrência de gravidez deve ser discutida, avaliando a necessidade de uso de contraceptivos.

Em pacientes com insuficiência renal crônica foram observados raros casos de exacerbação da porfiria.

Conseqüentemente, o uso de **Eporex® (alfaepoetina)** em pacientes com porfiria deve ser feito com cautela.

Aplasia Pura de Células Vermelhas Mediada por Anticorpos

Pacientes com insuficiência renal crônica tratados com alfaepoetina por via subcutânea devem ser monitorados regularmente para perda da eficácia, definida como ausência ou redução da resposta ao tratamento

com alfaepoetina em pacientes que responderam previamente a este tipo de tratamento. Isto é caracterizado por uma diminuição persistente da hemoglobina, apesar do aumento da dose de alfaepoetina.

Em pacientes **com insuficiência renal crônica** desenvolvendo falta de eficácia repentina, definida por diminuição da hemoglobina (1 a 2 g/dL por mês) com aumento da necessidade de transfusões, deve ser solicitada a contagem de reticulócitos e as causas típicas de não resposta (por exemplo, deficiências de folatos, ferro e Vitamina B12, intoxicação por alumínio, infecção ou inflamação, perdas sangüíneas e hemólise) devem ser investigadas.

Se a contagem de reticulócitos estiver baixa ($<20.000/mm^3$), a contagem de plaquetas e glóbulos brancos

estiver normal e nenhuma outra causa for encontrada para a perda de efeito, a realização do teste para anticorpos anti-epoetina e um exame de medula óssea devem ser considerados para o diagnóstico da Aplasia Pura de Células Vermelhas. Se Aplasia Pura de Células Vermelhas for diagnosticada, a terapia com **Eprex® (alfaepoetina)** deve ser imediatamente interrompida. Nenhuma outra terapia com ESAs deve ser iniciada devido ao risco de reação cruzada. Transfusões de sangue podem ser realizadas quando indicado.

Casos raros foram encontrados em pacientes com hepatite C tratados com interferon e ribavirina que utilizaram concomitantemente ESAs. ESAs não são aprovados para anemia da hepatite C.

Pacientes com Câncer

Os níveis de hemoglobina devem ser determinados regularmente em pacientes com câncer recebendo alfaepoetina, até a sua estabilização e depois periodicamente. A concentração alvo de hemoglobina não pode exceder, em homens e mulheres, 12g/dL.

Em pacientes com câncer recebendo quimioterapia, se o aumento da hemoglobina exceder 1 g/dL por 2 semanas ou 2 g/dL por mês, ou se a concentração de hemoglobina for igual ou superior a 12g/dL, o ajuste da dose mencionado no item "Posologia" deve ser seguido para minimizar os fatores de risco potencial para eventos trombóticos.

O aumento da incidência de eventos vasculares trombóticos foi observado

em pacientes com câncer recebendo agentes estimulantes da eritropoese. O risco de trombose deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos benefícios do tratamento particularmente em pacientes com câncer com aumento do risco de eventos vasculares trombóticos, tais como obesidade e histórico de evento vascular trombótico (como por exemplo trombose venosa profunda ou embolia pulmonar). O estudo investigacional (BEST), em mulheres com câncer de mama metastático, foi desenhado para determinar se o tratamento com alfaepoetina para manter hemoglobina entre 12 e 14 g/dL poderia melhorar os resultados do tratamento. Neste estudo, a incidência de eventos tromboembólicos fatais foi maior nos pacientes recebendo alfaepoetina do

que naqueles que receberam placebo (Vide "Propriedades Farmacodinâmicas").

Em estudos clínicos com agentes estimulantes da eritropoese mostraram encurtamento do tempo de progressão do tumor em pacientes com câncer avançado de cabeça e pescoço recebendo radioterapia e betaepoetina para manter níveis de hemoglobina superiores a 12g/dL. No estudo BEST, a alfaepoetina reduziu a sobrevida global e aumentou as mortes relacionadas à progressão da doença em 4 meses, em pacientes com câncer de mama metastático recebendo quimioterapia, quando o nível de hemoglobina foi superior a 12 g/dL. Um outro agente estimulante da eritropoese (alfadarbopoetina) aumentou o risco de morte quando administrado para obter nível de

hemoglobina de 12g/dL em pacientes com neoplasia ativa sem uso de quimioterapia nem radioterapia. A alfaepoetina não está indicada para esta população de pacientes.

Uma meta-análise de 42 estudos em pacientes com câncer tratados com agentes estimulantes de eritropoese, com o nível recomendado de hemoglobina, demonstrou uma razão de risco de 1,08 (95% IC: 0,99-1,18; 8167 pacientes) em sobrevida global. A fim de garantir uma resposta ótima à alfaepoetina, deve-se garantir que os estoques de ferro sejam adequados e as deficiências de ácido fólico e Vitamina B12 devem ser excluídas antes de iniciar o tratamento (Vide "Pacientes com Insuficiência Renal Crônica").

Em pacientes com câncer recebendo quimioterapia, deve-se levar em

consideração uma demora de 2-3 semanas entre a administração de eritropoetina e o aparecimento de glóbulos vermelhos induzidos pela eritropoetina ao avaliar se o tratamento com alfaepoetina é adequado (paciente sob risco de transfusão).

Pacientes Infectados com HIV

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

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

Todas as advertências e precauções associadas aos programas de doação

de sangue autólogo, especialmente reposição rotineira de volume, devem ser respeitadas em pacientes recebendo alfaepoetina.

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

Os pacientes devem ter a deficiência de ferro corrigida antes do início do tratamento com **Eprex® (alfaepoetina)**.

Pacientes que serão submetidos à cirurgia ortopédica eletiva de grande porte podem apresentar eventos trombóticos, especialmente se tiverem doença cardiovascular de base. O risco desses eventos serem secundários ao tratamento com epoetina deve ser avaliado. Assim, 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. Além disso, recomenda-se precaução especial em pacientes com predisposição ao desenvolvimento de trombose venosa profunda. Em pacientes com nível de base de hemoglobina > 13 g/dL, a possibilidade do tratamento com alfaepoetina estar associado com aumento do risco de eventos tromboticos/vasculares após a cirurgia não pode ser excluída. Portanto, a alfaepoetina não deve ser usada em pacientes com nível basal de hemoglobina > 13 g/dL.

O uso de **Eprex® (alfaepoetina)** 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 utilizar máquinas

Devido ao maior risco de ocorrência de hipertensão arterial durante a fase inicial do tratamento com **Eprex® (alfaepoetina)**, os pacientes que apresentam insuficiência renal crônica devem ser cuidadosos ao realizar tarefas, tais como dirigir ou operar máquinas, até que a dose de manutenção adequada seja estabelecida.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Em estudos experimentais (ratos) houve, na prole cujas mães receberam uma dose de 500 UI/Kg/dia, ocorrência de retardo de ganho de peso, aparecimento tardio da pelagem abdominal, retardo da abertura das pálpebras e diminuição do número de vértebras caudais. Em

ratas prenhes tratadas durante o período de organogênese, na dose de 100-500 UI/Kg/dia houve um aumento das perdas fetais. Em coelhas prenhes não houve qualquer efeito com doses de até 500 UI/KKg/dia. Não se sabe se a alfaepoetina é excretada no leite materno. A segurança de **Eprex® (alfaepoetina)** não foi estabelecida durante a gravidez e a lactação. Desta forma, o uso do medicamento nestas pacientes deverá ser objeto de análise do médico responsável, avaliando-se cuidadosamente os riscos e benefícios de sua administração. **Eprex® (alfaepoetina)** não é recomendado em pacientes grávidas ou amamentando que estão participando de programa de pré-doação de sangue autólogo.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

A segurança de **Eporex® (alfaepoetina)** 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 no item "Posologia".

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não existem evidências de que o tratamento com alfaepoetina altera o metabolismo de outros medicamentos. Entretanto, 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 de acordo com o necessário.

A ação de **Eprex® (alfaepoetina)** poderá ser potencializada pela administração terapêutica simultânea de um agente hematínico, quando houver um estado deficitário de precursores da hemoglobina.

A administração subcutânea de 40.000 UI/mL de alfaepoetina com trastuzumabe (6 mg/Kg) não teve

efeito na farmacocinética de trastuzumabe em indivíduos com câncer de mama metastático.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Pacientes com Câncer

Os eventos tromboembólicos foram relatados em pacientes com câncer que receberam agentes eritropoéticos, incluindo alfaepoetina, como já citado no estudo BEST (Vide "Propriedades Farmacodinâmicas").

Dados Clínicos

A reação adversa mais freqüente durante o tratamento com alfaepoetina é o aumento dose-dependente da pressão arterial ou piora da hipertensão arterial pré-existente. Deve ser feito, portanto, um monitoramento da pressão arterial,

particularmente no início do tratamento. Outras reações adversas comumente observadas em experimentações clínicas da alfaepoetina são diarreia, náusea, dor de cabeça, sintomas gripais, febre, *rash* e vômito. Sintomas gripais incluindo dores de cabeça, dor nas articulações, mialgia e febre podem ocorrer principalmente no início do tratamento.

As reações adversas sérias incluem trombose venosa e arterial e embolismo (incluindo alguns casos fatais), como trombose venosa profunda, embolismo pulmonar, trombose arterial, trombose de retina e trombose do "*shunt*" (incluindo equipamento de diálise). Em uma análise retrospectiva de 10 estudos duplo-cegos randomizados placebo controlados em indivíduos com câncer

que receberam quimioterapia, a trombose venosa foi reportada em 2,1% dos indivíduos e o embolismo pulmonar em 1,2%, dos 1564 indivíduos expostos a alfaepoetina. Nesse estudo, a comparação com os 1207 indivíduos expostos ao placebo mostrou que esses pacientes apresentaram incidência de 1,2% de trombose venosa e de 1,2% de embolismo pulmonar. Adicionalmente, os acidentes cerebrovasculares (infarto e hemorragia cerebral) e os ataques isquêmicos transitórios foram relatados em estudos-clínicos da alfaepoetina.

As reações de hipersensibilidade, incluindo *rash*, urticária, reação anafilática e edema angioneurótico foram relatadas.

Crise hipertensiva com encefalopatia e convulsões requerendo atenção

imediate de um médico e cuidados intensivos foram relatados durante o tratamento com alfaepoetina nos pacientes com pressão arterial normal ou baixa. Atenção particular deve ser dada a súbita e lancinante enxaqueca como um possível sinal de advertência. O perfil de segurança de **Eprex® (alfaepoetina)** foi avaliado em 142 indivíduos com insuficiência renal crônica e em 765 indivíduos com câncer que participaram de estudos clínicos placebo-controlados. As reações adversas relatadas por $>0,2\%$ dos indivíduos tratados com **Eprex® (alfaepoetina)** nestes estudos estão na tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas ao fármaco relatadas por $\geq 0,2\%$ dos indivíduos registrados em estudos clínicos com **Eprex® (alfaepoetina)**.

Sistemas/Órgãos

Reação Adversa ao
Fármaco

IRC

Eprex®

Placebo

N=96

(%)

Eprex® Dados de Estudos Clínicos

Câncer

Eprex®

Placebo

0

N=488

(%)

N=27

7

(%)

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

Trombocito

NR

NR 0,2

NR

se

Distúrbios do Sistema Nervoso

Hemorragia

NR

NR 0,41

NR

Cerebral*

Convulsões

2,1

2, 0,2

NR

2

Dor de

33

46 3,7

3,6

Cabeça

Distúrbios Vasculares

Trombose Venosa Profunda*	NR	NR	1,6	0,36
Hipertensão arterial	4,1	NR	2,5	1,1

Distúrbios Gastrointestinais

Náusea	10,7	7,6	17	32
Diarréia	1	NR	5,7	4,4
Vômito	2,1	NR	4,9	5,4

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

<i>Rash</i>	1	NR	1,2	1,1
-------------	---	----	-----	-----

Distúrbios Músculoesqueléticos, do Tecido Conjuntivo e Ossos

Artralgia	23	20	1,4	1,8
Mialgia	NR	NR	1	1,4

Distúrbios Gerais e Condições no

Local de Administração

Sintomas	19	26	4,9	3,3
----------	----	----	-----	-----

Gripais

Febre	NR	NR	12	11
-------	----	----	----	----

Danos, Envenenamentos e Complicações do Procedimento

Trombose de <i>shunt</i>	1,1	2,	NA	NA
--------------------------	-----	----	----	----

(incluindo equipamento de diálise)

KEY: NR=não relatado; NA=não aplicável.

*Incluindo casos fatais.

As reações adversas adicionais com as taxas de incidência desconhecidas identificadas em outros estudos clínicos controlados e não controlados com alfaepoetina são mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas adicionais com as taxas de incidência desconhecidas identificadas em outros estudos clínicos com **Eprex® (alfaepoetina)**.

Sistema / órgão

Reação Adversa ao Fármaco

Distúrbios do Sistema Imune

Reação Anafilática

Hipersensibilidade

Distúrbio do Sistema Nervoso

Acidente Cerebrovasculara,b

Encefalopatia Hipertensiva

Ataque Isquêmico Transitóriob

Distúrbios Oculares

Trombose Retinab

Distúrbio Vasculares

Crise Hipertensiva

Trombose Arterialb

Distúrbio Respiratório, Torácico e do Mediastinal

Embolismo Pulmonara,b

Distúrbio da Pele e Tecido Subcutâneo

Urticária

Edema angioneurótico

Distúrbios Congênitos e Genéticos

Porfiria

Distúrbios gerais e Condições do local de aplicação

Ineficácia do Fármaco

Edema Periférico

Reações no Local da Aplicação

a Incluindo casos fatais.

b Eventos tromboembólicos venoso e arterial foram relatados em pacientes recebendo **Eprex®**.

Pacientes com Insuficiência Renal

Pacientes com insuficiência renal crônica, com níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dL podem estar associados com um risco maior de eventos cardiovasculares, incluindo morte.

As tromboses de *shunt* ocorreram em pacientes em hemodiálise, especialmente naqueles que têm tendência à hipotensão ou cujas fístulas arteriovenosas exibem complicações.

Dados de pós-comercialização

As reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com alfaepoetina

estão incluídas na tabela 3. Na tabela, as freqüências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum $\geq 1/10$

Comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Incomum $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Muito raro $< 1/10.000$, incluindo relatos isolados

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® (alfaepoetina)**.

Tabela 3. Reações Adversas Identificadas durante a experiência de pós-comercialização de **Eprex® (alfaepoetina)** por frequência da

categoria estimada a partir de relatos espontâneos

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

Muito raro Aplasia de células vermelhas mediada por anticorpos

Investigacional

Muito raro Anticorpo anti-eritropoetina positivo

SUPERDOSE

A margem de segurança terapêutica de **Eprex® (alfaepoetina)** é muito ampla. A superdose por alfaepoetina pode produzir efeitos que são derivados dos efeitos farmacológicos do hormônio. A resposta é dose-dependente e individualizada para cada paciente.

Em caso de superdose poderá ocorrer hipertensão arterial. Flebotomia pode

ser realizada na ocorrência de níveis excessivamente altos de hemoglobina. Deve-se tomar cuidados adicionais de suporte de acordo com o necessário.

ARMAZENAGEM

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

Os seguintes pontos devem ser considerados:

- **Eporex® (alfaepoetina)** seringa preenchida deve ser conservado na geladeira. Contudo, não guardar no congelador e nem no "freezer".
- Conservar **Eporex® (alfaepoetina)** na embalagem original até o instante de utilizá-lo.
- Antes de usar **Eporex® (alfaepoetina)** seringa preenchida deixá-lo a temperatura ambiente por 15 a 30 minutos. Nunca deixe

Eporex® (alfaepoetina) em temperatura ambiente por mais de 60 minutos antes da aplicação da injeção, nem deixe o medicamento exposto ao sol.

- Nunca aqueça **Eporex® (alfaepoetina)**.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.3337

Farmacêutico Responsável: Marcos R. Pereira - CRF/SP nº 12304

Fabricado por:

Frascos-ampola: Cilag AG

Hochstrasse 201 – Schaffhausen,
Suíça

Seringas-preenchidas: Vetter

Pharma Fertigung GmbH

Schützenstrasse 99-101 Ravensburg –
Alemanha

Embalado por:

Cilag AG

Hochstrasse 201 – 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

SAC 0800 7011851

www.janssen-cilag.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Lote, Data de fabricação e Validade:
Vide Cartucho

**Não há direitos de patente
concedidos nos Estados Unidos.
No United States patent rights are
granted.**