

HEMAX ERITRON

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Pó liofilizado para solução injetável

4.000 UI

10.000 UI

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HEMAX ERITRON

alfaepoetina

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável 4.000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola + diluente.

Pó liofilizado para solução injetável 10.000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola + diluente.

USO INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Hemax Eritron 4.000 UI contém:

alfaepoetina4.000 UI

Excipientes: albumina humana, manitol, cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico dodecaidratado.

Diluente: água para injetáveis.....2 mL

Cada frasco-ampola de Hemax Eritron 10.000 UI contém:

alfaepoetina10.000 UI

Excipientes: albumina humana, manitol, cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico dodecaidratado.

Diluente: água para injetáveis.....1 mL

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hemax Eritron está indicado:

- No tratamento da anemia em pacientes com insuficiência renal crônica dialíticos. Hemax Eritron está indicado naqueles pacientes em tratamento dialítico, com o objetivo de aumentar ou manter o nível de glóbulos vermelhos (determinado pelos valores de hematócrito ou hemoglobina) e reduzir a necessidade de transfusões.
- No tratamento da anemia em pacientes com câncer que fazem quimioterapia. Em pacientes com neoplasias metastáticas não-mieloides, Hemax Eritron está indicado para o tratamento da anemia sintomática ocasionada pela quimioterapia.
- No tratamento da anemia em pacientes pediátricos infectados pelo vírus HIV. Hemax Eritron está indicado no tratamento da anemia em pacientes infectados pelo vírus HIV com 6 meses a 15 anos de idade, com o objetivo de aumentar ou manter o nível de glóbulos vermelhos (determinado pelos valores de hematócrito ou hemoglobina) e reduzir a necessidade de transfusões.
- No tratamento da anemia do prematuro. Hemax Eritron está indicado no tratamento da anemia do prematuro em recém-nascidos com peso ao nascimento < 1250 g e idade gestacional menor que 34 semanas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Anemia em pacientes com insuficiência renal crônica

Estudos iniciais de fase I e II foram realizados com 24 pacientes apresentando anemia secundária à insuficiência renal crônica sob tratamento dialítico que utilizaram Hemax Eritron por via intravenosa, três vezes por semana, imediatamente após a sessão de diálise. Os pacientes foram divididos em três grupos, o primeiro recebeu dose de 25 UI/Kg e foi suplementado com sulfato ferroso na dose de 160 mg/dia. O segundo grupo recebeu 50 UI/Kg e o terceiro recebeu 25 UI/Kg de Hemax Eritron. Os três grupos apresentaram resultados favoráveis, com aumentos significativos do hematócrito, hemoglobina e número de hemácias. Nenhum paciente precisou interromper o tratamento pela ocorrência de efeitos colaterais. Ocorreram dois casos de trombose venosa entre os grupos de tratamento. Embora 52% da população incluída no estudo fosse já hipertensa, somente 15,3% apresentou aumento da pressão arterial que exigiu ajuste do tratamento anti-hipertensivo.

Com o objetivo de estudar a segurança e eficácia de Hemax Eritron em pacientes submetidos à hemodiálise crônica ao longo de 1 ano, foi realizado estudo de coorte que incluiu 1.641 pacientes que faziam uso contínuo de Hemax Eritron por 6 anos, no qual se avaliou o Índice de

Resistência à Eritropoietina (IRE, ou dose de eritropoietina por Kg de peso necessária para aumentar a hemoglobina sanguínea em 1 g/dL). Nenhuma diferença significativa foi encontrada nas variáveis de segurança entre os pacientes que participaram da coorte e apenas 11 casos de hipertensão foram considerados relacionados ao uso de eritropoietina. A média do IRE observada permaneceu constante durante todo o ano de análise e as variáveis de segurança (pressão arterial, porcentagem de pacientes em tratamento anti-hipertensivo, IMC, peso corpóreo pós-diálise e albumina) não apresentaram diferenças, sendo similares aos parâmetros de outros produtos à base de eritropoietina humana recombinante.

A eficácia e segurança do Hemax Eritron em pacientes pediátricos foram inicialmente avaliadas através de estudo realizado com pacientes pediátricos (idade entre 1 e 17 anos) portadores de insuficiência renal crônica, sendo 16 pacientes em hemodiálise, 8 em diálise peritoneal e 6 pacientes pré-dialíticos. Foi utilizado Hemax Eritron e realizado seguimento por 12 meses. Houve redução significativa nos grupos da necessidade de transfusão após tratamento com Hemax Eritron, com consequente melhora da qualidade de vida, atividade física e nível cognitivo das crianças tratadas. Os eventos adversos mais frequentes foram: sintomas gripais, exacerbação da hipertensão arterial, mialgias e convulsões.

Outro estudo realizado com 19 crianças entre 0 e 15 anos com insuficiência renal crônica e anemia, tratadas com Hemax Eritron com aumento de dose de 25-50 UI/kg, a cada 2 semanas, evidenciou que não houve diferença dos resultados hematopoiéticos, comparando-se as vias subcutânea e intravenosa de administração do Hemax Eritron.

Em outro estudo incluindo 18 crianças com insuficiência renal crônica em hemodiálise, foi avaliada a eficácia e segurança do uso da alfaepoetina para tratamento da anemia. Os pacientes receberam dose de 25 UI/Kg/dose, três vezes por semana, por via intravenosa, durante os primeiros meses. Após alcançados os níveis de Hb desejados (10 Gr%), passaram a receber doses crescentes de 25 UI/Kg a cada 4 semanas até resposta adequada. O esquema de manutenção utilizado a seguir foi de 40 UI/Kg/dose por via subcutânea, uma vez por semana, adequando-se a dose até a resposta adequada. Após seguimento médio de 21,2 meses, observou-se que 94,2% dos pacientes atingiram as taxas de hemoglobina desejadas. Os eventos adversos foram similares aos vistos na população adulta, sendo o mais frequente a hipertensão arterial. Houve melhora do rendimento físico das crianças adequadamente tratadas com a alfaepoetina.

Anemia em pacientes com câncer

A utilização da alfaepoetina em pacientes com câncer que fazem ou não tratamento quimioterápico foi avaliada em diversos estudos.

Em estudo prospectivo e multicêntrico, as seguintes variáveis foram preditivas de sucesso do tratamento da anemia com a alfaepoetina em pacientes oncológicos: quimioterapia com platina, medula não infiltrada por metástases e aumento > que 0,5 g/dL na Hb na segunda semana de tratamento. Este estudo mostrou taxa alta (64,7%) de pacientes oncológicos com resposta completa à alfaepoetina (normalização de Hb), com melhora na qualidade de vida, menor necessidade de transfusões sanguíneas e baixas taxas de toxicidade.

Anemia em pacientes pediátricos infectados pelo vírus HIV

A eficácia da alfaepoetina no tratamento da anemia em pacientes pediátricos HIV-positivos tratados com zidovudina foi avaliada em 21 crianças com idades entre 6 meses e 15 anos, com dose de 150 UI/Kg, via subcutânea, três vezes por semana, com aumento de dose de 50 UI/Kg por mês até 250 UI/Kg, de acordo com a resposta ao tratamento. O estudo foi controlado com placebo. Os resultados demonstraram melhora significativa da hemoglobina e hematócrito no grupo tratado, com resposta global de 71,4%. Não foram observados efeitos adversos significativos em nenhum dos grupos.

Anemia do prematuro

Estudo avaliou o uso de diferentes doses de alfaepoetina no tratamento da anemia da prematuridade, em 32 crianças prematuras (idade gestacional < 34 semanas) com peso médio de 1.068 g. Foram utilizadas doses de 50, 100 ou 250 UI/Kg/dose, três vezes por semana, por quatro semanas, obtendo-se maior resposta no grupo tratado com maior dose, ou seja, 750 UI/Kg/semana, mensurada através de aumento da eritropoiese e redução da necessidade de transfusões. Não foram encontrados benefícios com o uso precoce (em até 72 horas do nascimento) de alfaepoetina nos prematuros com peso < 1250. Já nos prematuros com peso < 800 g e com necessidade de flebotomias com perdas > 30 mL/Kg de peso, o uso da alfaepoetina precoce diminuiu a necessidade de transfusões sanguíneas.

Referências bibliográficas

- RENDO, P. et al. Correção da anemia secundária à insuficiência renal crônica em pacientes em hemodiálise com eritropoietina humana recombinante. Estudo multicêntrico fase I, fase II. Internal Report.
- GUINSBURG, A. et al. Utilization of a biosimilar epoetin alpha for anemia treatment in hemodialysis patients from Fresenius Medical Care Argentina. Internal Report. Bio Sidus SA.
- RENDO, P; BISCIGNIANO, L... et al. Efecto de Hemax® sobre la calidad de vida de niños con anemia secundaria a IRC (Insuficiencia Renal Crônica). Internal Report.
- ANDRADE, ZM. Et al. Eritropoetina recombinante humana no tratamento da anemia da insuficiência renal crônica. Internal Report.
- RENDO, P. et al. Tratamiento de la anemia em ninos sometidos a hemodialisis crônica com eritropoyetina humana recombinante. Medicina, V:54, P 392-398, 1994.

- LASTIRI, JM. et al. Anemia em los pacientes com neoplasias. Fisiopatología y tratamiento. Tumor, v.7, n.8, p. 113-118, 1994.
- LASTIRI, JM. et al. Variables predictivas de respuesta a La eritropoyetina recombinante humana em pacientes com anemia y câncer. Medicina (Buenos Aires), v. 62, n. 1, p. 41-47, 2002.
- RENDO, P. et al. A multicenter, randomized, Double-blind Trial with recombinant human erythropoietin (RHUEPO) in anemic HIV-infected children treated with antiretrovirals. Internal Report. Bio Sidus S.A, p. 1-17. In press.
- DONATO, H. et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Pediatrics, v. 105, n.5, p. 1066-1072, 2000.
- DONATO, H. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing three different doses. International Journal of Pediatric Hematology/Oncology, v.1, p. 279-285, 1996.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A alfaepoetina (eritropoietina humana recombinante) induz a eritropoiese ao estimular a divisão e diferenciação de progenitores eritropoiéticos na medula óssea, o que resulta no aumento da massa globular e, consequentemente, do hematócrito. A alfaepoetina também induz a liberação de reticulócitos da medula óssea até a corrente sanguínea, onde se amadurecem a eritrócitos.

A concentração normal de eritropoietina endógena é de 10-30 mUI/mL e é influenciada pelos níveis de oxigênio tissular. Quando os níveis de oxigênio tissular diminuem, a concentração de eritropoietina aumenta entre 100 e 1.000 vezes. Esta situação também é observada nos pacientes anêmicos.

A alfaepoetina é um polipeptídeo que contém 165 aminoácidos. A produção desse hormônio foi possível graças a técnicas de DNA recombinante. Após o isolamento do gene da eritropoietina, ele foi inserido e expresso por células de mamíferos em cultura, capazes de sintetizar quantidades ilimitadas do hormônio. A alfaepoetina isolada do meio de cultura é purificada a mais de 98% e formulada em solução salina tamponada. A análise da sequência completa da eritropoietina urinária humana purificada e da alfaepoetina demonstrou que os hormônios são idênticos na sequência de aminoácidos e possuem a cadeia de oligossacarídeos muito similar na estrutura de carboidratos. A atividade da alfaepoetina é de 129.000 U/mg de hormônio.

A eritropoietina é um hormônio envolvido na produção de células vermelhas pelo tecido eritróide da medula óssea. A maior parte desse hormônio é produzida pelos rins em resposta à hipóxia, com um adicional de 10% a 15% da síntese ocorrendo no fígado. A eritropoietina funciona como um fator de crescimento, estimulando a atividade mitótica das células progenitoras eritróides (unidades formadoras de e de colônias de eritrócitos) e de células precursoras jovens (proeritroblastos). O hormônio também é ativo como um fator de diferenciação que estimula a transformação das unidades formadoras de eritrócitos a proeritroblastos. Apesar da localização exata da produção de eritropoietina no túbulo renal não ser totalmente conhecida, sugere-se que células tubulares ou intersticiais sejam o principal sítio de localização do hormônio e de seu RNA mensageiro. Estudo preliminar identificou o fígado como sendo o principal sítio de produção de eritropoietina no feto.

Propriedades farmacocinéticas

A alfaepoetina, princípio ativo do Hemax Eritron, é administrada por via subcutânea ou intravenosa.

O aumento inicial na contagem de reticulócitos é alcançado 7 a 10 dias após a administração do produto.

Foram observados aumentos clinicamente significativos na contagem de glóbulos vermelhos, hematócrito e hemoglobina, geralmente, 2 a 6 semanas após a administração da alfaepoetina. A faixa e extensão da resposta dependem da dose e da duração da terapia, e da disponibilidade das reservas de ferro.

A concentração plasmática máxima é atingida 15 minutos após dose única intravenosa e 5 a 24 horas após dose única subcutânea. Neste último caso, o pico de concentração pode manter-se por 12 a 16 horas e apresentar quantidades detectáveis durante pelo menos 24 horas após sua administração.

A absorção e biodisponibilidade da alfaepoetina após injeção subcutânea é de 22% a 31%. O volume de distribuição é de 0,021 a 0,063 L/Kg, com baixa concentração no fluido cefalorraquidiano (0,06% após administração intravenosa).

A meia-vida da alfaepoetina é de 4 a 13 horas após administração intravenosa, e de 27 horas após administração subcutânea. A alfaepoetina é eliminada em taxas consistentes a farmacocinética de primeira ordem. A meia-vida de eliminação é, geralmente, maior após as primeiras doses do que após duas ou mais semanas de tratamento. Em geral, a meia vida de eliminação é de 40 horas (entre 16 e 67 horas) em pacientes com câncer. O *clearance* renal da medicação é de 0,047 mL/min/Kg (0,032 a 0,55 mL/min/Kg). Para doses de 150 UI/Kg, 3 vezes por semana, por via SC, o *clearance* renal foi de 20,2 mL/min/Kg, quando em uso de quimioterapia, e de 23,6 mL/min/Kg, nos casos em que não haviam recebido quimioterapia. Para doses de 40.000 UI/Kg, uma vez por semana, por via SC, o *clearance* renal foi de 9,2 mL/min/Kg, quando em uso de quimioterapia, e de 13,9 mL/min/Kg, nos casos em que não haviam recebido quimioterapia.

Em estudos realizados em voluntários adultos saudáveis, observou-se que a meia-vida após administração intravenosa é 20% menor que nos pacientes com insuficiência renal. Em um estudo realizado em voluntários saudáveis, observou-se que a meia-vida de Hemax Eritron administrado por via subcutânea foi de 20,8 ± 6,3 horas.

Uma vez interrompido o tratamento, o hematócrito pode começar a diminuir após 2 semanas.

Estudo realizado em crianças prematuras avaliou a curva farmacocinética da alfaepoetina após aplicação de dose de 400 UI/Kg por via subcutânea, observando-se concentração máxima da droga atingida em média de 7,7 horas (4 a 12 horas), meia-vida de absorção de 2,9 horas (0,8 a 4,8 horas), meia-vida de eliminação de 14,9 horas (8,7 a 36,1 horas) e volume de distribuição de 0,705 L/Kg (0,23 a 1,73 L/Kg) nessa população específica estudada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hemax Eritron é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à alfaepoetina, à albumina humana, à produtos derivados de linhagens celulares de mamíferos e/ou a qualquer outro componente da fórmula.

Esse medicamento é contraindicado em pacientes com hipertensão arterial não controlada ou de difícil controle ou aplasia pura de série vermelha após tratamento prévio com epoetina.

Hemax Eritron é contraindicado em pacientes com comprometimento grave das artérias coronarianas, das artérias periféricas, da carótida ou doença vascular cerebral grave, em pacientes que tenham sofrido infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral recentes, e em pacientes que serão submetidos a cirurgia ortopédica eletiva de grande porte e que participam de um programa de pré-depósito de sangue autólogo. Esse medicamento é contraindicado para pacientes que, por qualquer razão, não possam receber profilaxia adequada com antitrombóticos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hemax Eritron não deve ser utilizado como substituto de uma transfusão de emergência em pacientes que necessitam de correção imediata de anemia grave.

Este medicamento não está indicado no tratamento da anemia vinculada a outros fatores (déficit de ferro ou ácido fólico, hemólise, hemorragia gastrointestinal) em pacientes em tratamento quimioterápico ou pacientes portadores do vírus HIV.

Também não está indicado em pacientes em tratamento com hormônios, produtos biológicos ou radioterapia sem quimioterapia mielossupressora concomitante.

Hemax Eritron não está indicado em pacientes anêmicos que serão doadores autólogos em procedimentos cirúrgicos eletivos.

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

A pressão arterial deve ser adequadamente monitorada e controlada antes e no início do tratamento com Hemax Eritron, prestando-se atenção ao aparecimento de cefaleias não usuais ou mesmo aumento da frequência e intensidade de cefaleias, em razão do risco aumentado de encefalopatia hipertensiva nesses pacientes. Durante o tratamento com Hemax Eritron, pode ser necessário iniciar tratamento anti-hipertensivo ou aumentar a dose do anti-hipertensivo em uso. Caso a pressão não seja controlada, deve-se interromper o uso de Hemax Eritron.

Pacientes com antecedente de doença cardíaca (doença isquêmica do coração, *by-pass* coronariana ou insuficiência cardíaca congestiva) apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares graves, de eventos tromboembólicos e maior mortalidade.

Após o início do tratamento, deve-se controlar a hemoglobina ou o hematócrito duas vezes por semana até se atingir o valor desejado (10 a 12 g/dL, ou 30 a 36%, respectivamente). Uma vez atingido este valor, deve-se realizar controles semanais durante quatro semanas para determinar se o valor se manteve estável. A partir deste nível, a determinação deve ser realizada periodicamente. Os níveis de hemoglobina devem ser devidamente monitorados em todos os pacientes tratados com nível de hemoglobina acima do indicado, em razão do aumento do risco de eventos tromboembólicos e casos fatais. Aumentos na hemoglobina maiores que 1 g/dL em duas semanas podem aumentar o risco de eventos cardiológicos e neurológicos, incluindo convulsões, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, exacerbação da hipertensão arterial, oclusão de fístula de hemodiálise e até morte. Recomenda-se a redução da dose, nesses casos.

Assim como para todos os produtos administrados por via parenteral, deve-se observar a ocorrência de eventuais reações alérgicas que podem manifestar-se após a administração de Hemax Eritron. Nos estudos clínicos, foram reportadas reações alérgicas menores e transitórias. Não foram observadas reações anafiláticas ou reações alérgicas sérias com o uso de alfaepoetina.

A segurança e a eficácia do tratamento com epoetina não foi estabelecida em pacientes com doenças hematológicas subjacentes (como, por exemplo, anemia hemolítica, anemia de células falciformes, talassemia e porfíria).

Casos de suspensão do sangramento menstrual têm sido relatados após o início da terapia com eritropoietina.

Hemax Eritron deve ser usado com cautela em pacientes com história de gota ou convulsões.

A alfaepoetina deve ser usada com cautela na presença de epilepsia e insuficiência hepática crônica.

Agentes estimulantes de eritropoiese não são necessariamente equivalentes. Deve-se enfatizar aos pacientes que eles não podem mudar de um tipo de agente estimulante da eritropoiese (como Hemax Eritron) para outro agente sem a avaliação e autorização de um médico.

Perda ou diminuição da resposta

Os pacientes que estão recebendo dose de manutenção e apresentam diminuição ou perda da resposta a alfaepoetina devem descartar as seguintes causas:

1. Déficit de ferro;
2. Infecção, inflamação ou neoplasia;
3. Sangue oculto nas fezes;
4. Disfunção da medula óssea por patologia hematológica associada (talassemia, mielodisplasia, etc.);
5. Hemólise;
6. Intoxicação por alumínio;
7. Déficit de vitamina B12 ou ácido fólico;
8. Osteíte fibrosa cística;
9. Aplasia pura de série vermelha;
10. Doença associada à presença de auto anticorpos anti eritropoietina.

Suplemento de ferro

A necessidade de ferro pode aumentar se os depósitos de ferro existentes forem utilizados para a eritropoiese e, em alguns pacientes, pode ser necessária a suplementação de ferro. Em determinados pacientes, a suplementação de ferro por via oral pode ser insuficiente e requerer a administração de ferro por via parenteral.

Dieta

Ao aumentar o hematócrito, observa-se uma melhora no apetite. Por esta razão, a ingestão de alimentos nos pacientes em tratamento com Hemax Eritron habitualmente aumenta. Nestas circunstâncias, deve-se ter cautela com os valores de potássio, já que podem aumentar como consequência da maior ingestão de alimentos.

Cuidados e advertências para populações especiais

Pacientes com insuficiência renal crônica

Em pacientes com insuficiência renal crônica, a concentração de hemoglobina não deve exceder o limite superior ideal recomendado. Níveis de hemoglobina iguais ou superiores a 13 g/dL são associados com maior risco de eventos cardiovasculares graves, acidente vascular cerebral, incluindo morte.

Uma meta-análise, que avaliou 9 estudos clínicos, randomizados e controlados, com 5.143 pacientes tratados com eritropoietina humana recombinante para anemia causada por doença renal crônica, demonstrou um aumento da mortalidade por todas as causas no grupo com maior alvo de hemoglobina (12 a 16 g/dL), em relação ao grupo com menores alvos terapêuticos (9 a 12 g/dL). Estudos com ao menos 100 pacientes e seguimento mínimo de 12 semanas preencheram os critérios de inclusão. Os pacientes receberam alfaepoetina em 8 estudos e betaepoetina em 1 dos estudos. Na análise do modelo de efeito fixo, os pacientes do grupo com maiores alvos terapêuticos de hemoglobina apresentaram risco significativamente maior de todas as causas de mortalidade (RR=1,17; IC 95% 1,01-1,35; p=0,031) e de trombose da fístula arteriovenosa (RR=1,34; IC 95% 1,16-1,54; p=0,0001), em comparação com o grupo com menores alvos terapêuticos de hemoglobina. Não houve heterogeneidade entre os estudos e não houve diferenças entre os grupos em relação à incidência de infarto do miocárdio ou ao controle pressórico pela análise do modelo de efeito ao acaso.

Em outros dois estudos clínicos, os pacientes apresentaram maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares graves quando receberam agentes estimulantes da eritropoiese, objetivando maiores níveis de hemoglobina em comparação a valores menores (13,5 versus 11,3 g/dL; 14 versus 10 g/dL). Recomenda-se individualizar a dose com o objetivo de atingir e manter os níveis de hemoglobina entre 10 a 12 g/dL.

De acordo com os dados atualmente disponíveis, o uso de Hemax Eritron em pacientes em pré-diálise não acelera a progressão da insuficiência renal.

O tratamento com Hemax Eritron provoca aumento do hematócrito com diminuição do volume plasmático que pode afetar a eficácia da diálise. Devem-se realizar ajustes da diálise para impedir o aumento dos níveis de uréia, fósforo, potássio e creatinina.

Em algumas ocasiões, pode ser necessário aumentar a dose de heparina durante a diálise para prevenir a obstrução da fístula.

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

Foram observados raros casos de exacerbação da porfiria em pacientes com insuficiência renal crônica. Consequentemente, o uso de Hemax Eritron em pacientes com antecedentes de porfiria deve ser feito com cautela.

Pacientes com câncer

O uso de agentes estimulantes da eritropoiese reduziu a sobrevida global e/ou aumentou o risco de progressão ou recorrência do tumor em estudos clínicos com pacientes com câncer de mama, cabeça e pescoço, linfóide, pulmão (não pequenas células) e cervical.

Para minimizar estes riscos, assim como o risco de eventos cardio e trombovasculares graves, recomenda-se utilizar a menor dose para evitar a transfusão sanguínea. Com o objetivo de minimizar os riscos mencionados, o nível de hemoglobina não deve superar 12 g/dL.

Os riscos devem ser cuidadosamente avaliados em relação aos benefícios do tratamento, particularmente em pacientes com câncer e aumento do risco de eventos vasculares trombóticos, tais como obesidade e antecedente de evento vascular trombótico (como, por exemplo, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar).

Em pacientes com câncer que fazem quimioterapia, deve-se considerar um atraso de 2 a 3 semanas entre a administração de alfaepoetina e o aparecimento da resposta terapêutica induzida pela alfaepoetina ao avaliar se o tratamento com Hemax Eritron é adequado (paciente sob risco de transfusão).

Recomenda-se utilizar Hemax Eritron somente para o tratamento da anemia associada à quimioterapia mielossupressora concomitante e descontinuar seu uso após o término do ciclo de quimioterapia.

Não é recomendado o uso de eritropoietinas em pacientes em tratamento quimioterápico nos quais não se espera a cura.

Pacientes infectados pelo vírus HIV tratados com zidovudina (AZT)

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

Uso em idosos

Não existem dados sobre a necessidade de ajuste de dose nessa faixa etária.

Uso em crianças

Embora tenham sido realizados vários estudos em recém-nascidos, lactantes e crianças demonstrando que o produto é eficaz e seguro para a prevenção e o tratamento da anemia, ainda não foi estabelecida a segurança deste produto em longo prazo em pacientes pediátricos com menos de 1 mês de idade com insuficiência renal crônica em diálise, em pacientes com menos de 3 meses de idade com insuficiência renal crônica não-dialíticos e em pacientes com menos de 8 meses de idade com HIV.

Outras populações especiais

A segurança de Hemax Eritron não foi estabelecida em pacientes com disfunção hepática, pois, devido ao reduzido metabolismo, esses pacientes podem apresentar aumento da eritropoiese.

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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade

O potencial carcinogênico de Hemax Eritron não foi avaliado. A alfaepoetina não induz mutações genéticas em bactérias nem aberrações cromossômicas em células de mamíferos. Estudos mostram que “in vitro” a eritropoietina recombinante não estimula a proliferação de células tumorais.

Observou-se uma tendência a um leve aumento de abortos em ratas tratadas com doses de 100 a 500 UI/kg de alfaepoetina por via intravenosa.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos para o feto (teratogênico ou embriocida ou outros), mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Não se sabe se a alfaepoetina atravessa a placenta. Não há estudos suficientes sobre o uso de Hemax Eritron durante a gravidez e, por tal motivo, este produto somente deve ser utilizado se o benefício obtido justificar o risco potencial para o feto. Em ratas prenhes que fizeram uso de doses 5 vezes maiores que as doses utilizadas em humanos, observou-se redução do ganho de peso, atraso na abertura palpebral, atraso no processo de ossificação e redução do número de vértebras caudais nos fetos avaliados. Em coelhas tratadas com dose de 500 UI/ng não foram observados eventos adversos.

A eritropoietina humana é um componente normal do leite, embora seu papel no mesmo não esteja claro. Não se sabe se Hemax Eritron é excretado no leite materno, nem se é capaz de alterar a composição e quantidade de leite produzido. Desde que várias drogas são excretadas no leite materno, deve-se ter cautela em mulheres que estão amamentando e recebem Hemax Eritron.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

Gravidade: menor

Efeito da interação: necessidade de maiores doses de manutenção de alfaepoetina para manter o alvo de hematócrito.

Medicamentos: inibidores da enzima de conversão de angiotensina (alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalaprilato, espirapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, maleato de enalapril, moexipril, pentopril, perindopril, quinapril, ramipril, temocapril, trandolapril, zofenopril).

Efeito da interação: potencialização do efeito da eritropoietina

Medicamento: sais de ferro.

Efeito da interação: redução de efeito do medicamento.

Medicamento: heparina.

Efeito da interação: alteração dos níveis do medicamento.

Medicamento: ciclosporina.

Interação medicamento-exame laboratorial

Efeito da interação: aumento quantitativo do elemento sanguíneo.

Exame laboratorial: plaquetas.

Efeito da interação: aumento dos níveis séricos bioquímicos em pacientes com insuficiência renal dialítica ou não-dialítica.

Exame laboratorial: ureia, creatinina, potássio, fósforo, ácido úrico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Após preparo, utilizar imediatamente.

Não reutilizar o frasco-ampola após retirar a dose a ser administrada. Desprezar o resto do produto.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar 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.

Características físicas e organoléptica: pó branco, homogêneo e compacto, que após reconstituição torna-se uma solução para aplicação injetável.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso

O médico responsável deverá prescrever a dose e frequência de aplicações para cada paciente.

Hemax Eritron pode ser administrado por injeção intravenosa ou subcutânea. Quando for administrado por via subcutânea (SC), pode ser aplicado pelo próprio paciente ou por outra pessoa treinada.

- Limpe a parte de cima do frasco com álcool antes de utilizá-lo.
- Dissolver o conteúdo de um frasco ampola de Hemax Eritron com o diluente que acompanha o produto.
- A área de aplicação também deve ser desinfetada com álcool, antes da injeção.
- Não agite o frasco. Não utilize o medicamento caso observe alguma partícula dentro do frasco.
- Insira a agulha pela borracha localizada na parte superior do frasco de Hemax Eritron. Com a agulha dentro do frasco, vire o frasco de cabeça para baixo e mantenha-o na altura dos olhos.

- Puxe o êmbolo para baixo até atingir a dose indicada, verificando sempre com a marcação indicada na seringa.
- Não administre outras medicações simultaneamente na mesma seringa e não dilua a medicação com outros diluentes ou doses diferentes da recomendada.
- Delicadamente, bata na seringa com os dedos, para que as bolhas se dirijam para a parte superior da seringa. Aperte o êmbolo até que não se tenha mais bolhas, e complete a seringa para acertar a dose.
- Aplique o medicamento sempre em locais diferentes do corpo.
- Troque sempre a seringa a cada aplicação. Não utilize a seringa e a agulha mais de uma vez.
- Utilize algum tipo de recipiente adequado para o descarte das seringas e agulhas. Mantenha esse recipiente fora do alcance de crianças e animais.
- Após a reconstituição, usar imediatamente.
- Não reutilizar o frasco-ampola após retirar a dose a ser administrada. Desprezar o resto do produto.

Uso intravenoso

A injeção deve ser aplicada durante 1 a 5 minutos, dependendo da dose total. Em pacientes em hemodiálise, a injeção deve ser aplicada após a sessão de diálise. Injeções mais lentas, durante 5 minutos, podem ser benéficas em pacientes que apresentem efeitos colaterais do tipo gripal. Hemax Eritron não deve ser administrado em infusão ou combinado a outras soluções parenterais.

Uso subcutâneo

A injeção subcutânea é dada por meio de aplicação sob a pele, normalmente atrás do braço, na parte superior da coxa ou no abdômen. O volume máximo por local de injeção é de 1 mL. Portanto, para volumes maiores, deve-se utilizar mais de um local de aplicação.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Se utilizada por via oral, a alfaepoetina não apresenta o efeito desejado.

Posologia

Anemia em pacientes com insuficiência renal crônica

A insuficiência renal crônica é um quadro clínico no qual se observa uma diminuição progressiva da função renal de forma irreversível. O tratamento com alfaepoetina demonstrou estimular a eritropoiese nos pacientes com anemia e insuficiência renal, com necessidade ou não de diálise. A primeira evidência da estimulação da eritropoiese é o aumento dos reticulócitos após 8 dias do início do tratamento; posteriormente, durante a segunda e sexta semanas, se observa o aumento da hemoglobina e do hematócrito. A velocidade e magnitude deste aumento dependem da dose inicial de alfaepoetina, dos níveis basais do hematócrito e hemoglobina, das reservas de ferro e das situações clínicas que podem provocar resistência ao tratamento (estados inflamatórios, infecciosos, etc.).

Antes do início do tratamento com Hemax Eritron, devem ser descartadas outras causas de anemias (como, por exemplo, déficit de ácido fólico ou vitamina B12) e corrigidos fatores concomitantes que podem agravar a anemia, em especial o déficit de ferro. Portanto, devem ser realizados estudos do metabolismo do ferro que incluem dosagem de ferro sérico, capacidade total de saturação e porcentagem de saturação da transferrina e ferritina sérica. Recomenda-se que os pacientes tenham uma saturação de transferrina maior que 20% e mais de 100 ng/dL de ferritina antes de iniciar o tratamento com Hemax Eritron. Os níveis de ferro devem ser monitorados e mantidos em valores adequados durante o tratamento com alfaepoetina.

A pressão arterial deve ser controlada antes do tratamento e monitorada cuidadosamente durante o mesmo.

A dose inicial recomendada em pacientes adultos em hemodiálise é de 50 UI/Kg/dose por via IV ou de 40 UI/Kg/dose via SC, três vezes por semana. Após quatro semanas de tratamento, deve-se ajustar a dose de acordo com o aumento alcançado nos níveis de hemoglobina (alvo entre 10 e 12 g/dL):

- Se o aumento for de 1 g/dl ou mais: continuar com a mesma dose;
- Se o aumento for inferior a 1 g/dL: aumentar a dose em 25%.

A dose máxima sugerida é de 300 UI/Kg, três vezes por semana.

Uma vez atingido o valor desejado, pode-se reduzir a dose em 30% e passar a utilizar a via SC se o paciente iniciou o tratamento pela via IV. A dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente. Dez por cento dos pacientes em diálise necessitam de 25 UI/Kg/dose, três vezes por semana e outros 10% necessitam de 200 UI/Kg/dose, três vezes por semana; a dose média de manutenção é de 75 UI/Kg/dose, três vezes por semana.

Os ajustes de dose devem ser realizados entre intervalos não menores que 4 semanas, uma vez que a resposta à alteração da dose se evidencia após 2 a 6 semanas. Se não houver resposta terapêutica em 12 semanas de uso de Hemax Eritron, deve-se investigar o perfil férrico do paciente para possível suplementação se os níveis de transferrina se encontraram abaixo de 20%. Se transfusões sanguíneas foram necessárias, o uso de Hemax Eritron deve ser descontinuado.

Em pacientes pediátricos, a dose inicial recomendada é igual a dos adultos: 50 UI/Kg, IV, três vezes por semana, para pacientes dialíticos; e 40 a 50 UI/Kg, SC, três vezes por semana, para pacientes não-dialíticos. A dose de manutenção depende do tamanho corpóreo.

A dose utilizada habitualmente, administrada três vezes por semana é:

- Peso inferior a 10 Kg: 75 a 150 UI/Kg/dose;
- Peso entre 10 e 30 Kg: 60 a 150 UI/Kg/dose;
- Peso superior a 30 Kg: 30 a 100 UI/Kg/dose.

Deve-se reduzir gradualmente a dose até o valor mais baixo que permita manter o hematócrito e a hemoglobina nos níveis desejados (hemoglobina entre 10 e 12 g/dL).

Anemia em pacientes com câncer que fazem quimioterapia

Nesta população de pacientes, a alfaepoetina aumenta o hematócrito e reduz as necessidades transfusionais entre o primeiro e o quarto mês de tratamento.

Existem dois regimes de administração de Hemax Eritron que podem ser empregados:

- Administração três vezes por semana: a dose inicial recomendada é de 150 UI/Kg/dose, três vezes por semana por via SC. No caso de não se obter resposta após 8 semanas, pode-se aumentar a dose em 50 UI/Kg/dose até o máximo de 300 UI/Kg/dose, três vezes por semana. Se a hemoglobina atingir 12 g/dL ou aumentar mais de 1 g/dL no período de 2 semanas, reduzir a dose em 25%. Se os valores do hematócrito excederem 40%, interromper a administração até que o valor chegue a 36%. Reduzir a dose em 25% quando reiniciar o tratamento e avaliar se o hematócrito se manteve dentro dos valores desejados. No caso de pacientes pediátricos com idades entre 6 meses e 18 anos, as doses reportadas foram de 25 a 300 UI/Kg IV ou SC, três a sete vezes por semana.
- Administração em dose única semanal: a dose inicial em adultos é de 40.000 UI, via SC, uma vez por semana. Se após 4 semanas a hemoglobina não aumentou 1 g/dL, na ausência de transfusão, deve-se aumentar a dose de Hemax Eritron para 60.000 UI. Se o tratamento com Hemax Eritron produzir uma resposta rápida, por exemplo, um aumento de hemoglobina maior que 1 g/dL em um período de 2 semanas, deve-se reduzir a dose em 25%.

Não se deve iniciar a terapia com Hemax Eritron nesses pacientes se a hemoglobina inicial estiver acima de 10 g/dL. Os ajustes das doses devem ser realizados para manter o menor nível de hemoglobina possível necessário para evitar transfusões sanguíneas. O tratamento deve ser descontinuado se não houver resposta terapêutica após 8 semanas de uso, se apesar do uso da alfaepoetina ainda forem necessárias transfusões sanguíneas e após o fim do ciclo de quimioterapia.

Deve-se interromper a administração de Hemax Eritron se o valor de hemoglobina exceder 13 g/dL, e reiniciar o tratamento com uma dose reduzida em 25% quando a hemoglobina atingir um nível inferior a 12 g/dL. Descontinuar o tratamento aproximadamente 4 semanas após o término da quimioterapia.

Se os pacientes não responderem satisfatoriamente à dose semanal de 60.000 UI após 4 semanas, é pouco provável que respondam a doses maiores de Hemax Eritron.

Anemia em pacientes infectados pelo vírus HIV com idade entre 6 meses e 15 anos

Hemax Eritron reduz a necessidade transfusional e aumenta o hematócrito nos pacientes HIV positivos tratados com AZT, resultando no aumento significativo da qualidade de vida. A dose inicial recomendada é de 150 UI/Kg/dose (50 a 400 UI/Kg) em crianças (maiores que 6 meses de idade), duas a três vezes por semana, por via IV ou SC, durante 8 semanas. Pode-se avaliar a resposta após 4 semanas de tratamento. No caso de não se obter uma resposta satisfatória, pode-se aumentar esta dose em 50 UI/Kg até o máximo de 300 UI/Kg, três vezes por semana. Os ajustes necessários devem ser feitos de forma a manter os níveis mais baixos de hemoglobina necessária para evitar transfusões e não exceder o limite superior de segurança de 12 g/dL.

A resposta ao tratamento com alfaepoetina pode diminuir na presença de infecções ou episódios inflamatórios.

Se os valores do hematócrito excederem 40% ou a hemoglobina exceder 12 g/dL, interromper a administração até que o valor chegue a 36%. Reduzir a dose em 25% quando reiniciar o tratamento e avaliar se o hematócrito se manteve dentro dos valores desejados.

Anemia do prematuro

O uso de Hemax Eritron na anemia do prematuro reduz as necessidades transfusionais, medidas, tanto pelo número de pacientes transfundidos, quanto pelo volume de sangue transfundido.

A dose recomendada é de 250 UI/Kg, três a cinco vezes por semana, por via IV ou SC, a partir da segunda semana de vida e durante oito semanas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos cardiovasculares: dor torácica (7% em pacientes com insuficiência renal crônica), insuficiência cardíaca congestiva (6,6-9%), evento cardiovascular maior (18%), edema (6-17%), hipertensão arterial (5-25%), infarto do miocárdio (0,4-3,1%), acidente vascular cerebral (1,7%), taquicardia (31%).

Efeitos dermatológicos: diaforese (40%), sensação de frio (40%), reação no local da aplicação (10-29%), dor cutânea (4-18%), prurido (18-22%), rash cutâneo (16%).

Efeitos gastrintestinais: constipação (42-53%), diarreia (6-21%), indigestão (7-11%), náusea (11-58%), vômitos (8-20%).

Efeitos hematológicos: anemia grave, trombose venosa profunda (4,7-11%), trombose no sítio da injeção (5-20%), deficiência de ferro (72%), exacerbação de porfiria (raro), aplasia pura de células vermelhas (muito raro), trombocitose, trombose (1,1-23%), tromboembolismo venoso (7,5%).

Efeitos imunológicos: anafilaxia, desenvolvimento de anticorpos, reação de hipersensibilidade imune (rara).

Efeitos músculo-esqueléticos: artralgia (11%).

Efeitos nefrológicos: nefrotoxicidade, trombose da veia renal, infecção do trato urinário (3-12%).

Efeitos neurológicos: afasia, isquemia cerebral (6%), acidente vascular cerebral (0,4-3,2%), confusão, tontura (5-21%) cefaleia (10-19%), encefalopatia hipertensiva, insônia (13-21%), parestesia (11%), convulsão (1,1-3,2%), ataque isquêmico transitório.

Efeitos oftalmológicos: conjuntivite (36% com administração IV), trombose da artéria retiniana (rara).

Efeitos psiquiátricos: ansiedade (2-11%).

Efeitos respiratórios: tosse (18%), dispneia (13-14%), congestão pulmonar (15%), embolismo pulmonar, infecção das vias aéreas superiores (11%).

Outros efeitos: óbito, febre (29-51%), infecções, sintomas semelhantes aos da gripe (21%), progressão tumoral (12-21%).

A frequência das reações adversas varia de acordo com a doença indicativa do tratamento, com a dose de alfaopoetina e via de administração.

Reações adversas separadas por frequência de ocorrência

Reação muito comum (> 1/10): evento cardiovascular maior (18%), edema (6-17%), hipertensão arterial (5-25%), diaforese (40%), sensação de frio (40%), reação no local da aplicação (10-29%), dor cutânea (4-18%), prurido (18-22%), rash cutâneo (16%), constipação (42-53%), diarreia (6-21%), indigestão (7-11%), náusea (11-58%), vômitos (8-20%), anemia grave, trombose venosa profunda (4,7-11%), trombose no local da injeção (5-20%), deficiência de ferro (72%), trombose (1,1-23%), artralgia (11%), infecção do trato urinário (3-12%), tontura (5-21%), cefaleia (10-19%), insônia (13-21%), parestesia (11%), conjuntivite (36% com administração IV), ansiedade (2-11%), tosse (18%), dispneia (13-14%), congestão pulmonar (15%), infecção das vias aéreas superiores (11%), febre (29-51%), sintomas semelhantes aos da gripe (21%), progressão tumoral (12-21%).

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dor torácica (7% em pacientes com insuficiência renal crônica), insuficiência cardíaca congestiva (6,6-9%), infarto do miocárdio (0,4-3,1%), acidente vascular cerebral (1,7%), taquicardia (31%), tromboembolismo venoso (7,5%), isquemia cerebral (6%), acidente vascular cerebral (0,4-3,2%), convulsão (1,1-3,2%).

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): exacerbação de porfiria, reação de hipersensibilidade imune, trombose da artéria retiniana.

Reação muito rara (< 1/10.000): aplasia pura de células vermelhas.

Reação com frequência não relatada: anafilaxia, desenvolvimento de anticorpos, nefrotoxicidade, trombose da veia renal, afasia, confusão, encefalopatia hipertensiva, ataque isquêmico transitório, embolismo pulmonar, infecções, óbito.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Ainda não foi definida a dose máxima indicada de Hemax Eritron. Foram utilizadas doses de 1.500 UI/Kg, três vezes por semana, a doses de até 60.000 UI/semana em adultos sem serem encontrados efeitos tóxicos diretos.

Se a faixa sugerida for excedida, a alfaopoetina pode ser temporariamente descontinuada até que o hematócrito retorne à faixa sugerida.

O tratamento com Hemax Eritron pode provocar poliglobulia se o hematócrito não for cuidadosamente monitorado e a dose ajustada apropriadamente. Pode-se retornar a terapia com alfaopoetina utilizando doses mais baixas. Os pacientes podem apresentar sintomas relacionados a esta condição, como cefaleia, sonolência, zumbidos, tontura, etc. Na ocorrência desta situação sugere-se a realização de uma flebotomia com a finalidade de reduzir o hematócrito.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0530

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP - CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Bio Sidus S.A.U.
Buenos Aires - Argentina

Importado e embalado (embalagem secundária) por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 – São Paulo - SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
22/02/2024	0212258/24-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 4.000 UI e 10.000 UI
29/08/2022	4622666/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/08/2022	4517500/22-4	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 4.000 UI e 10.000 UI
08/04/2021	1347337/21-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 4.000 UI e 10.000 UI
24/01/2019	0070698/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2018	0967162/18-5	10305 – PRODUTO BIOLÓGICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	22/10/2018	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 4.000 UI e 10.000 UI

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
21/03/2017	0450319/17-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/02/2017	0180415/17-4	1920 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Correção de Dados na Base	02/02/2017	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 4.000 UI e 10.000 UI
17/03/2016	1368643/16-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 4.000 UI e 10.000 UI
30/06/2014	0513114/14-6	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A – Inclusão Inicial	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 4.000 UI e 10.000 UI