

ALFAEPOETINA

Blau Farmacêutica S.A.

Solução Injetável:

3.000 U.I./0,3 mL; 4.000 U.I./0,4 mL; 1.000 U.I./0,5 mL; 2.000 U.I./0,5 mL;
20.000 U.I./0,5 mL; 30.000 U.I./0,75 mL; 1.000 U.I./1 mL; 2.000 U.I./1 mL;
3.000 U.I./1 mL; 4.000 U.I./1 mL; 10.000 U.I./1 mL; 40.000 U.I./1 mL;
1.000 U.I./2 mL; 2.000 U.I./2 mL; 3.000 U.I./2 mL; 4.000 U.I./2 mL.

Pó Liofilizado para Solução Injetável:

1.000 U.I.; 2.000 U.I.; 3.000 U.I.; 4.000 U.I.

MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09**ALFAEPOETINA****alfaepoetina****APRESENTAÇÕES**

Embalagens contendo 1, 3, 6, 9 ou 12 seringas preenchidas com solução injetável de alfaepoetina nas apresentações: 1.000 U.I./0,5 mL; 2.000 U.I./0,5 mL; 4.000 U.I./1 mL; 3.000 U.I./0,3 mL; 4.000 U.I./0,4 mL; 10.000 U.I./1 mL; 20.000 U.I./0,5 mL; 30.000 U.I./0,75 mL ou 40.000 U.I./1 mL.

Embalagens contendo 1, 3, 6, 9 ou 12 seringas preenchidas dotadas de dispositivo de segurança com solução injetável de alfaepoetina nas apresentações: 1.000 U.I./0,5 mL; 2.000 U.I./0,5 mL; 4.000 U.I./1 mL; 3.000 U.I./0,3 mL; 4.000 U.I./0,4 mL; 10.000 U.I./1 mL; 20.000 U.I./0,5 mL; 30.000 U.I./0,75 mL ou 40.000 U.I./1 mL.

Embalagens contendo 1, 3, 6, 9 ou 12 frascos-ampola com solução injetável de alfaepoetina nas apresentações: 1.000 U.I./2 mL; 1.000 U.I./1 mL; 2.000 U.I./2 mL; 2.000 U.I./1 mL; 3.000 U.I./2 mL; 4.000 U.I./2 mL; 3.000 U.I./1 mL; 4.000 U.I./1 mL ou 10.000 U.I./1 mL.

Embalagens contendo 1, 3, 6, 9 ou 12 frascos-ampola com alfaepoetina pó liofilizado nas dosagens de 1.000 U.I.; 2.000 U.I.; 3.000 U.I. ou 4.000 U.I.; acompanhados de ampola com diluente de 1 mL.

Embalagens contendo 1, 3, 6, 9 ou 12 ampolas com solução injetável de alfaepoetina na dosagem de: 1.000 U.I./1 mL; 2.000 U.I./1 mL; 3.000 U.I./1 mL; 4.000 U.I./1 mL; 10.000 U.I./1 mL ou 40.000 U.I./1 mL.

USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Pó liofilizado para solução injetável**

Cada frasco-ampola contém:

alfaepoetina.....1.000; 2.000; 3.000 ou 4.000 U.I.
excipientes*.....q.s.

*glicina, albumina humana, fosfato de sódio dibásico e fosfato de sódio monobásico.

A solução é preparada no momento de usar pela adição de uma ampola de diluente (1 mL de água para injetáveis).

Solução injetável

Frasco-ampola

Cada mL contém:

alfaepoetina.....500; 1.000; 1.500; 2.000; 3.000; 4.000 ou 10.000 U.I.
excipientes *..... q.s.p 1 mL

*albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico e água para injetáveis.

Ampola

Cada mL contém:

alfaepoetina.....1.000; 2.000; 3.000; 4.000; 10.000 ou 40.000 U.I.
excipientes *..... q.s.p 1 mL

*albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico e água para injetáveis.

Seringa preenchida

Cada seringa preenchida contém:

alfaepoetina.....1.000 U.I./0,5 mL; 2.000 U.I./0,5 mL; 4.000 U.I./1 mL;
3.000 U.I./0,3 mL; 4.000 U.I./0,4 mL; 10.000 U.I./1 mL; 20.000 U.I./0,5 mL; 30.000 U.I./0,75 mL ou 40.000 U.I./1 mL
excipientes *..... q.s.p 1 mL

*albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico e água para injetáveis.

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

A alfaepoetina injetável (rHu EPO) é utilizada como estimulante da eritropoiese, sendo portanto um produto antianêmico indicada para tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal e que se submetem ao regime de diálise. Também é indicada no tratamento de anemia associada ao câncer e utilização de quimioterápicos (nefrotóxicos ou mielossupressor), anemia em pacientes HIV-positivo submetidos ao AZT, em procedimentos pré e perioperatórios, em doenças crônico-degenerativas (artrite-reumatoide).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

As porcentagens de eficácia satisfatória são acentuadamente superiores às porcentagens de eficácia não-satisfatória ou parcialmente-satisfatória aos 60 dias, sendo muito semelhantes nos três produtos, Epex®, Eritromax® e Alfaepoetina, quando a medida é baseada nos níveis de hemoglobina e em hematócrito. Os testes de associação entre tratamentos e eficiência indicam que não existem diferenças nas proporções de eficiência satisfatória nos 3 tratamentos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A alfaepoetina injetável é uma solução estéril e apirogênica, altamente purificada. O gene de alfaepoetina (rHu EPO) encontra-se na cadeia longa do cromossomo 7. Possui 5 éxons e 4 introns.

O gene codifica um polipeptídeo de 193 aminoácidos. Os primeiros 27 aminoácidos constituem o peptídeo sinalizador e são clivados na célula previamente à sua secreção.

A codificação da EPO está cercada pelas sequências reconhecidas pela enzima de restrição APA I, que, por sua vez, necessita das sequências internas da APA I. Portanto, o tratamento de um fragmento do gene de EPO com esta enzima libera um único fragmento que contém a totalidade da sequência codificante.

Em 1984, POWEL et al. construíram um vetor de expressão inserindo o fragmento APA I frente a um promotor forte de eucariontes, obtendo-se linhagens estáveis produtoras de grandes quantidades de EPO. Esta EPO é imunológica e biologicamente indistinguível da EPO humana endógena e

é estruturalmente similar. Foi caracterizada química e biologicamente como alfaepoetina, apresentando ligeiras diferenças de comportamento com outras versões de EPO tais como a epoetina ômega e a epoetina beta. A produção deste princípio ativo realiza-se por fermentação de células desta linha em bioreatores. É purificada por métodos sucessivos de cromatografia em coluna, a partir de sobrenadantes do meio de cultura isentos de soro e antibióticos.

Farmacologia

A alfaepoetina injetável (rHu EPO) é utilizada como estimulante da eritropoiese, sendo portanto um produto antianêmico.

Toxicologia

Toxicidade aguda

Foram administrados três níveis de doses em ratos e cachorros: dose máxima (25.000 U.I./Kg), dose média (10.000 U.I./Kg) e dose mínima (4.000 U.I./Kg). A administração foi realizada em um único dia, dose única, ficou-se em observação por 7 dias. A DL₅₀ estimada não é menor que 25.000 U.I./Kg tanto em ratos como em cachorros.

Toxicidade crônica

As maiores mudanças observadas no teste de toxicidade crônica são a hiperplasia eritróide e megacariocítica de baço e medula óssea devido à excessiva ação farmacológica. Um efeito adverso secundário de desordem hemocinética é devido ao aumento de hemácias, congestão e trombogênese em coração e rim, e cardiomiopatia e infarto do rim foram observados. Concluiu-se que 10 U.I./Kg/dia era NOAEL (no observed adverse effect level – sem efeito adverso observado) em machos e NOEL (no observed effective level- nível de efeito não observado) em fêmeas. Nenhuma morte foi observada em 60 U.I./Kg/dia e 60 U.I./Kg/dia foi considerado ser a dose máxima tolerada (MTD).

Farmacocinética

Absorção

O pico na concentração plasmática de EPO foi alcançado em 600-720 minutos após administração subcutânea e a concentração declinou exponencialmente após o pico. A biodisponibilidade é de 43,1%.

Distribuição

A quantidade de EPO em todos os órgãos testados foi menor que no plasma com exceção na bile, indicando que a afinidade da EPO pelos tecidos é muito baixa.

Metabolismo

A concentração de EPO excretada pela urina em 24 horas foi de 13,6%, 12,5% e 19,4%, nas doses de 1.000, 5.000 e 10.000 U.I./Kg, respectivamente.

Eliminação

A quantidade de EPO excretada na urina por 24 horas foi de 318 ± 225 , 1.500 ± 866 , e 4.590 ± 4.600 U.I. nas doses de 1.000, 5.000 e 10.000 U.I./Kg, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado em casos conhecidos de hipersensibilidade à alfaepoetina, albumina sérica humana ou produtos derivados de células de mamíferos.

Alfaepoetina é contraindicada na faixa etária inferior a 18 anos.

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Se houver desenvolvimento de hipertensão arterial deve-se excluir a sobrecarga de fluidos e devem-se receitar drogas anti-hipertensivas, de preferência vasodilatadores periféricos, antes da redução do "peso seco", já que esta poderá dar lugar a uma elevação do hematócrito e da viscosidade. Se ocorrer encefalopatias devido à hipertensão arterial aguda (com ou sem convulsões), deve ser realizado um tratamento anti-hipertensivo agressivo e o tratamento com a alfaepoetina deverá ser interrompido. Logo após controlada a hipertensão, se recomendado o tratamento com alfaepoetina, a sua administração somente deverá ser restabelecida com baixas doses (15-20 U.I./Kg, três vezes por semana) e sob controle médico e monitoração rigorosa da hemoglobina e da pressão sanguínea. Se a hipertensão arterial permanecer sob controle, o tratamento poderá continuar até que a hemoglobina atinja valores de 10-12 g/dL.

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

Precauções

Em pacientes com hipertensão arterial incontrolável, com enfermidade isquêmica e/ou antecedentes de convulsões e perda da memória, este medicamento deverá ser administrado com extremo cuidado, e somente com monitoração clínica rigorosa, incluindo evidência de aumento de hipertensão.

Durante o tratamento com alfaepoetina, deve ser controlada a pressão arterial, os eletrólitos do sangue, as plaquetas e a hemoglobina. O número de plaquetas pode aumentar moderadamente durante o tratamento inicial. Se a pressão arterial começar a aumentar, eventualmente acompanhada de dor de cabeça, deve-se realizar um tratamento agressivo anti-hipertensivo.

Os pacientes com dificuldade para controlar a pressão arterial devem ser tratados clinicamente até que adquira um adequado controle da pressão sanguínea.

Durante o tratamento com este medicamento, a hemoglobina deve ser controlada, ao menos 1-2 vezes por semana, até que atinja um nível estável de 10-12 g/dL. Uma vez que a hemoglobina se estabilize a um valor desejado, deve ser controlada semanalmente. Durante o tratamento da anemia, pode ocorrer aumento do apetite associado a um aumento do potássio. Se durante a diálise se observar a hipercalemia, deve-se ajustar a dieta e o regime de diálise. Se houver aumento da viscosidade sanguínea devido a um aumento da massa circulante de glóbulos vermelhos, pode ser requerido um acréscimo na demanda de heparina, durante as sessões de diálise.

Uso para pessoas de mais de 65 anos de idade

Não existem estudos clínicos, em quantidade suficiente, para se estabelecer a segurança e a eficácia da alfaepoetina em idosos.

Crianças

Não existem estudos clínicos, em quantidade suficiente, para se estabelecer a segurança e eficácia de alfaepoetina em crianças.

Gravidez e lactação

Durante a gestação e lactação, este medicamento deverá ser administrado somente em casos de extrema necessidade. Não se tem conhecimento dos efeitos da administração de alfaepoetina, durante este período, sobre o feto ou recém-nascido, ou sobre a capacidade reprodutiva.

Categoria de risco na gravidez: C

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas a seguir foram selecionadas em vista do seu potencial clínico (não ocorrem necessariamente).

Nota: Combinações, contendo algum desses medicamentos, podem interagir com a alfaepoetina.

Agentes anti-hipertensivos

A alfaepoetina aumenta a pressão sanguínea, possivelmente a níveis de hipertensão arterial, especialmente quando o hematócrito aumenta rapidamente, sendo aconselhável a administração de uma terapia anti-hipertensiva mais intensiva (aumento na dose, administração adicional e/ou medicamentos mais potentes), para um controle da pressão sanguínea.

Androgênios

Uma vez que os androgênios aumentam a sensibilidade dos progenitores de hemácias para a alfaepoetina endógena e possivelmente estimulam a secreção de alfaepoetina residual endógena, estas drogas foram utilizadas como um auxílio para a terapia de alfaepoetina em alguns pacientes para diminuir a quantidade total de alfaepoetina necessária para a melhora da anemia. A administração intramuscular semanal de 100 mg de decanoato de nandrolona, em um número limitado de homens com falência renal crônica, proporcionou uma resposta aumentada com baixas doses de alfaepoetina (isto é, um total de 2.000 U.I. intravenosa, 3 vezes por semana), melhorando a resposta de hematócrito de 27,5%, nos pacientes em terapia de baixa dose isolada para 33%, em pacientes tratados concomitantemente. A terapia androgênica isolada é reconhecidamente associada a efeitos adversos substanciais, e estudos controlados são necessários para estabelecer os riscos e benefícios da terapia combinada de androgênios e alfaepoetina.

Desmopressina

A terapia combinada de alfaepoetina e desmopressina resultou em um efeito cumulativo na redução do tempo de sangramento, induzido pela uremia e epistaxia, em pacientes no estágio final da doença renal. O tempo de sangramento diminuiu de 45 minutos para 22, 19 ou 14 minutos, quando o paciente foi tratado com a alfaepoetina, estrógenos conjugados ou desmopressina, respectivamente. Quando a alfaepoetina e a desmopressina foram usadas simultaneamente, o tempo de sangramento diminuiu para 10 minutos.

Outras drogas

A probenecida mostrou inibir a secreção tubular renal de alfaepoetina endógena em animais. A importância dessa inibição em humanos não é conhecida. Mas a possibilidade de tal interação deve ser considerada quando a alfaepoetina e a probenecida são administradas concomitantemente.

Heparina

Um aumento na dose de heparina pode ser requerido em pacientes que recebem hemodiálise, porque a alfaepoetina aumenta o volume celular sanguíneo, que pode levar à coagulação no dialisador e/ou acesso vascular.

Suplementos de ferro

Alguns pacientes necessitam de suplementação de ferro, por via oral ou endovenosa, de acordo com seu quadro clínico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Qualquer solução remanescente deverá ser descartada.

Prazo de validade

O produto possui prazo de validade de 18 meses ou 24 meses (de acordo com o descrito na tabela abaixo) a partir da data de fabricação, se conservado em geladeira. Não usar a alfaepoetina após a data de vencimento indicada no rótulo.

Validade	Solução injetável em Frasco-ampola	Solução injetável em Seringa Preenchida	Solução injetável em Ampola	Pó liofilizado em Frasco- ampola
18 meses	500 U.I./mL	2.000 U.I./mL	1.000 U.I./mL 2.000 U.I./mL 3.000 U.I./mL 4.000 U.I./mL 10.000 U.I./mL 40.000 U.I./mL	1.000 U.I. 2.000 U.I. 3.000 U.I. 4.000 U.I.
24 meses	1.000 U.I./mL 1.500 U.I./mL 2.000 U.I./mL 3.000 U.I./mL 4.000 U.I./mL 10.000 U.I./mL	4.000 U.I./mL 10.000 U.I./mL 40.000 U.I./mL	-	-

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 organolépticas

Pó liofilizado para solução injetável

Pó branco injetável liofilizado.

Solução injetável

Solução injetável límpida, incolor e praticamente livre de partículas visíveis.

Tanto a solução reconstituída como a solução injetável pronta para o uso, deverão ser transparentes e não devem ser observadas partículas estranhas.

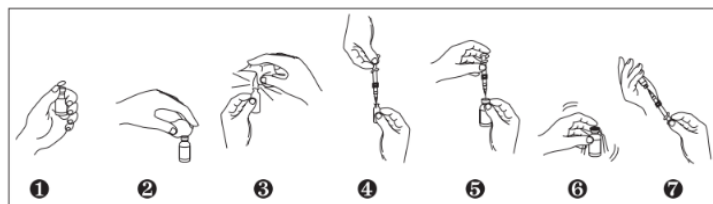
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Modo de usar

Tanto as apresentações em frasco-ampola com solução injetável, frasco-ampola com solução injetável após reconstituição do pó liofilizado e a seringa preenchida são administradas pela via subcutânea ou pela via intravenosa. Qualquer solução remanescente deverá ser descartada.

Para apresentações com frasco ampola: "Necessário adquirir agulhas."

Para apresentações com seringa preenchida: "Para a administração subcutânea, é recomendada a utilização de agulha que já consta na seringa preenchida, que acompanha o produto.



Figuras de 1 a 7

Frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável

O pó liofilizado deve ser reconstituído para 1 mL somente com o diluente que o acompanha na embalagem. A solução deve ser preparada cuidadosamente para que não ocorra a administração de dose menor do que a desejada. Siga as instruções abaixo para obter a solução reconstituída:

- 1) Deixar o medicamento fora da geladeira por 15 minutos antes de utilizá-lo. Respeitar as regras de higiene habituais.
- 2) Retirar o lacre de plástico do frasco-ampola do pó liofilizado (fig. 1).
- 3) Fazer a limpeza da superfície da tampa com algodão umedecido com álcool (fig. 2).
- 4) Abrir a ampola de diluente, cuidado para não tocar na extremidade aberta da ampola (fig. 3).
- 5) Com auxílio de uma seringa retirar a água da ampola do diluente (fig. 4).
- 6) Perfurar a parte central da tampa do frasco-ampola do liofilizado e injetar o diluente vagarosamente (fig. 5).
- 7) Agitando suavemente, aguardar a completa dissolução do pó liofilizado. O produto reconstituído deve resultar numa solução incolor e transparente (fig. 6).
- 8) Retirar, com o auxílio da seringa, a solução reconstituída e aplicar a injeção (fig. 7).

Frasco-ampola com solução injetável

- 1) Deixar o medicamento fora da geladeira por 15 minutos antes de utilizá-lo. Respeitar as regras de higiene habituais.
- 2) Retirar o lacre de plástico do frasco-ampola do pó liofilizado (fig. 1).
- 3) Fazer a limpeza da superfície da tampa com algodão umedecido com álcool (fig. 2).
- 4) Retirar, com o auxílio da seringa, a solução reconstituída e aplicar a injeção (fig. 7).

Seringa preenchida

- 1) Deixar o medicamento fora da geladeira por 15 minutos antes de utilizá-lo. Respeitar as regras de higiene habituais.
- 2) Não retire a proteção da agulha até o momento de administração do medicamento. Manipule a seringa com cuidado, sem agitá-la, para evitar a formação de espuma e alteração de seu conteúdo. Segure-a somente pelo seu corpo, com cuidado para que não haja movimentação não intencional do êmbolo.
- 3) Selecione o local para a aplicação e desinfete a área com álcool.
- 4) Segure o corpo da agulha e retire cuidadosamente a proteção da agulha, sem empurrar o êmbolo.
- 5) Administre o medicamento, empurrando o êmbolo com pressão lenta e constante.
- 6) Descarte a seringa utilizada.

Posologia

Dose inicial

A dose inicial recomendada é de 25-50 U.I./Kg, três vezes por semana, por via intravenosa ou subcutânea, com a recomendação de se iniciar o tratamento com a dose menor desta faixa. A dose e a frequência devem ser ajustadas de acordo com a resposta do paciente. A hemoglobina deve ser analisada, no mínimo, 1-2 vezes por semana, até que se atinja um valor estável de 10-12 g/dL e se estabeleça uma dose de manutenção para "Tratamento prolongado". Quando se usa em pacientes sob esquema de diálise, deve-se administrar depois de realizada a sessão de diálise.

Os níveis de ferro devem ser analisados antes e durante o tratamento. Em caso de deficiência de ferro pode-se administrar ferro por via oral ou intravenosa. As reservas de ferro podem abaixar de forma rápida ao iniciar o tratamento e normalmente, o nível de ferro-ferritina deve ser mantido por volta de 100 ng/mL, antes e durante o tratamento.

Se a taxa de hemoglobina do paciente aumentar muito rapidamente (por volta de 2 g/dL por semana), o tratamento com alfaepoetina deve ser reduzido ou suspenso e reiniciado com doses menores, quando restabelecidos os níveis desejados.

Antes de iniciar o tratamento, devem ser descartadas outras causas de anemia (deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, intoxicação com alumínio, deficiência de ferro, infecções, etc), caso contrário, a eficiência da alfaepoetina não pode ser garantida. Para o tratamento inicial, quando for necessária, a dose deverá ser aumentada de 15-25 U.I./Kg, três vezes por semana, depois de duas semanas do início do tratamento, a 40-55 U.I./Kg três vezes por semana, e, se necessário, aumentar, chegando a 60-75 U.I./Kg, três vezes por semana, até atingir um nível ótimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematócrito 30-35%).

O limite máximo da dose deste medicamento, de 225 U.I./Kg por semana, não deve nunca ser ultrapassado sem serem analisados previamente outros fatores que possam contribuir para a falta de resposta da eritropoiese. Os pacientes com medula óssea funcional, reservas de ferro e isentos de infecções, normalmente respondem ao tratamento com 50 U.I./Kg (ou menos), três vezes por semana, e chegam aos níveis esperados em 3-6 semanas.

Tratamento prolongado

Recomenda-se uma dose média de manutenção de 60-100 U.I./Kg por semana, dividida em 2 a 3 doses.

Uma vez que a dose de manutenção for estabelecida, o hematócrito/hemoglobina deve ser analisado semanalmente. Se a resposta hematológica indica a necessidade de uma dose de manutenção que exceda a 100-125 U.I./Kg por semana, deve-se analisar detalhadamente o nível de ferro, perda de sangue, condições inflamatórias, infecções, excesso de alumínio e outras causas de hipoplasia de medula óssea e então somente assim a dose de alfaepoetina poderá ser aumentada em níveis escalonares de 15-25 U.I./Kg por dose, durante um período de 3-4 semanas, sob a supervisão de um médico. Não se recomenda exceder 200 U.I./Kg, três vezes por semana. Em pacientes com reservas baixas de ferro, ou com infecções, ou com intoxicação por alumínio, o efeito da alfaepoetina pode ser retardado ou reduzido.

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

Todas as contraindicações, precauções e advertências associadas ao programa de doação sanguínea autóloga devem ser respeitadas. A alfaepoetina deve ser administrada duas vezes por semana, durante 3 semanas antes da cirurgia, se o intervalo de tempo entre a doação e a cirurgia permitir. A cada visita do paciente, uma unidade de sangue é coletada e armazenada para a transfusão autóloga, caso o paciente possua taxa de hematócrito e/ou de hemoglobina aceitáveis ($\geq 33\%$ e ≥ 11 g/dL, respectivamente).

Recomenda-se a posologia de 600 U.I./Kg por via intravenosa, 2 vezes por semana.

Nos pacientes que necessitam de menor grau de estimulação, a posologia de 150-300 U.I./Kg, 2 vezes por semana, mostrou-se útil em aumentar os níveis de pré-doação autóloga e em reduzir a subsequente redução do hematócrito.

O estado férrico deve ser avaliado para todos os pacientes antes do tratamento com alfaepoetina. A deficiência de ferro, se presente, deve ser corrigida antes do paciente ser arrolado no programa de doação autóloga. Em pacientes anêmicos, a causa da anemia deve ser explorada antes do início da terapia com alfaepoetina. 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 pericirúrgicos (sem doação de sangue autólogo)

Deve ser usada a via subcutânea de administração. Todos os pacientes tratados com 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 alfaepoetina.

A dose recomendada é de 600 U.I./Kg de alfaepoetina, por semana, durante três semanas (dias -21, -14 e -7) antes da cirurgia e no dia da cirurgia.

Nos casos em que há necessidade de se encurtar o tempo de preparação para a cirurgia para menos de três semanas, a dose de 300 U.I./Kg deve ser administrada diariamente durante dez dias consecutivos, antes da cirurgia, no dia da cirurgia e nos quatro dias imediatamente posteriores à mesma. Se possível, a suplementação férrica deve ser iniciada antes do tratamento com alfaepoetina para atingir estoques adequados de ferro.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas foram definidas como: Reação muito comum ($\geq 1/10$); Reação comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Reação incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Reação rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência, conforme tabela abaixo:

Classe de sistema de órgão	Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e sistema linfático	Reação incomum	Trombocitemia (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Aplasia eritróide pura (AEP) mediada por anticorpos ¹ , trombocitemia (pacientes com insuficiência renal crônica)
Doenças do sistema imune	Frequência desconhecida	Reações anafiláticas devida à ingestão da alfaepoetina, hipersensibilidade devida à ingestão da alfaepoetina
Doenças do sistema nervoso	Reação muito comum	Cefaleia (pacientes oncológicos)
	Reação comum	Convulsões, cefaleia (pacientes com insuficiência renal crônica)
	Reação incomum	Hemorragia cerebral ² , convulsões (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Acidentes vasculares cerebrais, encefalopatia hipertensiva, acidentes isquêmicos transitórios
Alterações oculares	Frequência desconhecida	Tromboses da retina
Vasculopatias	Reação comum	Trombose venosa profunda ² (pacientes oncológicos), hipertensão arterial
	Frequência desconhecida	Trombose venosa profunda ² (pacientes com insuficiência renal crônica), trombozes arteriais, crises hipertensivas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Reação comum	Embolia pulmonar ² (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Embolia pulmonar ² (pacientes com insuficiência renal crônica)
Doenças gastrointestinais	Reação muito comum	Náuseas
	Reação comum	Diarreia (pacientes oncológicos), vômito
	Reação incomum	Diarreia (pacientes com insuficiência renal crônica)
Alterações dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Reação comum	Erupção cutânea devida à ingestão da alfaepoetina
	Frequência desconhecida	Edema angioneurótico, urticária devida à ingestão da alfaepoetina
Alterações musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e alterações nos ossos	Reação muito comum	Artralgia (pacientes com insuficiência renal crônica)
	Reação comum	Artralgia (pacientes oncológicos)
	Reação incomum	Mialgia (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Mialgia (pacientes com insuficiência renal crônica)
Alterações congênitas, familiares e genéticas	Frequência desconhecida	Porfíria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação muito comum	Febre (pacientes oncológicos), sintomas de tipo gripal (pacientes com insuficiência renal crônica)
	Reação comum	Sintomas de tipo gripal (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Medicamento sem eficácia, edema periférico, febre (pacientes com insuficiência renal crônica), reação no local da injeção devida à ingestão da alfaepoetina
Exames complementares de diagnóstico	Frequência desconhecida	Aplasia eritróide pura (AEP) mediada por anticorpos positiva
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação comum	Trombose do “shunt”, incluindo equipamento de diálise (pacientes com insuficiência renal crônica)

¹ As frequências não puderam ser calculadas a partir de ensaios clínicos.

² Incluindo casos com resultado fatal.

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

10. SUPERDOSE

A dose máxima que pode ser administrada em dose única ou doses múltiplas não foi determinada. Doses maiores que 1.500 U.I./Kg por três ou quatro semanas foi administrada sem ser observado efeito tóxico direto. A terapia com alfaepoetina pode resultar em policitemia se o hematócrito não for cuidadosamente monitorado e a dose apropriadamente ajustada. Se o valor do hematócrito exceder os níveis esperados, o tratamento com alfaepoetina poderá ser interrompido temporariamente até que os níveis do hematócrito retomem aos valores planejados; a terapia poderá ser mantida utilizando-se baixas doses. Uma flebotomia poderá ser indicada na presença de níveis extremamente elevados de hemoglobina e/ou de hematócrito.

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

II) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.1637.0059

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5 n° 2833.

CEP 06705-030. Cotia, SP.

www.blau.com

Produzido por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5 n° 2833.

CEP 06705-030. Cotia, SP.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/11/2025	--	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	VP: Apresentação, Via administração, Composição, Itens 4, 5, 6 e DIZERES LEGAIS, conforme RDC768/22 e atualizações. VPS: Apresentação, Via administração, Composição, Itens 5, 7, 8, 9 e DIZERES LEGAIS, conforme RDC768/22 e atualizações e ajustes de formatação.	VP/VPS	Todas
05/08/2016	2154988165	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	9. REAÇÕES ADVERSAS; E II) DIZERES LEGAIS.	VPS	Todas
11/08/2014	0651947/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE) II) DIZERES LEGAIS.	VPS	Todas
27/06/2014	0510457/14-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE) II) DIZERES LEGAIS.	VPS	Todas

ALFAEPOETINA

Blau Farmacêutica S.A.

Solução Injetável:

3.000 U.I./0,3 mL; 4.000 U.I./0,4 mL; 1.000 U.I./0,5 mL; 2.000 U.I./0,5 mL;
20.000 U.I./0,5 mL; 30.000 U.I./0,75 mL; 1.000 U.I./1 mL; 2.000 U.I./1 mL;
3.000 U.I./1 mL; 4.000 U.I./1 mL; 10.000 U.I./1 mL; 40.000 U.I./1 mL;
1.000 U.I./2 mL; 2.000 U.I./2 mL; 3.000 U.I./2 mL; 4.000 U.I./2 mL.

Pó Liofilizado para Solução Injetável:

1.000 U.I.; 2.000 U.I.; 3.000 U.I.; 4.000 U.I.

MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09**ALFAEPOETINA****alfaepoetina****APRESENTAÇÕES**

Embalagens contendo 1, 3, 6, 9 ou 12 seringas preenchidas com solução injetável de alfaepoetina nas apresentações: 1.000 U.I./0,5 mL; 2.000 U.I./0,5 mL; 4.000 U.I./1 mL; 3.000 U.I./0,3 mL; 4.000 U.I./0,4 mL; 10.000 U.I./1 mL; 20.000 U.I./0,5 mL; 30.000 U.I./0,75 mL ou 40.000 U.I./1 mL.

Embalagens contendo 1, 3, 6, 9 ou 12 seringas preenchidas dotadas de dispositivo de segurança com solução injetável de alfaepoetina nas apresentações: 1.000 U.I./0,5 mL; 2.000 U.I./0,5 mL; 4.000 U.I./1 mL; 3.000 U.I./0,3 mL; 4.000 U.I./0,4 mL; 10.000 U.I./1 mL; 20.000 U.I./0,5 mL; 30.000 U.I./0,75 mL ou 40.000 U.I./1 mL.

Embalagens contendo 1, 3, 6, 9 ou 12 frascos-ampola com solução injetável de alfaepoetina nas apresentações: 1.000 U.I./2 mL; 1.000 U.I./1 mL; 2.000 U.I./2 mL; 2.000 U.I./1 mL; 3.000 U.I./2 mL; 4.000 U.I./2 mL; 3.000 U.I./1 mL; 4.000 U.I./1 mL ou 10.000 U.I./1 mL.

Embalagens contendo 1, 3, 6, 9 ou 12 frascos-ampola com alfaepoetina pó liofilizado nas dosagens de 1.000 U.I.; 2.000 U.I.; 3.000 U.I. ou 4.000 U.I.; acompanhados de ampola com diluente de 1 mL.

Embalagens contendo 1, 3, 6, 9 ou 12 ampolas com solução injetável de alfaepoetina na dosagem de: 1.000 U.I./1 mL; 2.000 U.I./1 mL; 3.000 U.I./1 mL; 4.000 U.I./1 mL; 10.000 U.I./1 mL ou 40.000 U.I./1 mL.

USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Pó liofilizado para solução injetável**

Cada frasco-ampola contém:

alfaepoetina.....1.000; 2.000; 3.000 ou 4.000 U.I.
excipientes*.....q.s.

*glicina, albumina humana, fosfato de sódio dibásico e fosfato de sódio monobásico.

A solução é preparada no momento de usar pela adição de uma ampola de diluente (1 mL de água para injetáveis).

Solução injetável

Frasco-ampola

Cada mL contém:

alfaepoetina.....500; 1.000; 1.500; 2.000; 3.000; 4.000 ou 10.000 U.I.
excipientes *..... q.s.p 1 mL

*albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico e água para injetáveis.

Ampola

Cada mL contém:

alfaepoetina.....1.000; 2.000; 3.000; 4.000; 10.000 ou 40.000 U.I.
excipientes *..... q.s.p 1 mL

*albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico e água para injetáveis.

Seringa preenchida

Cada seringa preenchida contém:

alfaepoetina.....1.000 U.I./0,5 mL; 2.000 U.I./0,5 mL; 4.000 U.I./1 mL;
3.000 U.I./0,3 mL; 4.000 U.I./0,4 mL; 10.000 U.I./1 mL; 20.000 U.I./0,5 mL; 30.000 U.I./0,75 mL ou 40.000 U.I./1 mL

excipientes *..... q.s.p 1 mL

*albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido cítrico e água para injetáveis.

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

A alfaepoetina injetável (rHu EPO) é utilizada como estimulante da eritropoiese, sendo portanto um produto antianêmico indicada para tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal e que se submetem ao regime de diálise. Também é indicada no tratamento de anemia associada ao câncer e utilização de quimioterápicos (nefrotóxicos ou mielossupressor), anemia em pacientes HIV-positivo submetidos ao AZT, em procedimentos pré e perioperatórios, em doenças crônico-degenerativas (artrite-reumatoide).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

As porcentagens de eficácia satisfatória são acentuadamente superiores às porcentagens de eficácia não-satisfatória ou parcialmente-satisfatória aos 60 dias, sendo muito semelhantes nos três produtos, Eprex®, Eritromax® e Alfaepoetina, quando a medida é baseada nos níveis de hemoglobina e em hematócrito. Os testes de associação entre tratamentos e eficiência indicam que não existem diferenças nas proporções de eficiência satisfatória nos 3 tratamentos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A alfaepoetina injetável é uma solução estéril e apirogênica, altamente purificada. O gene de alfaepoetina (rHu EPO) encontra-se na cadeia longa do cromossomo 7. Possui 5 éxons e 4 introns.

O gene codifica um polipeptídeo de 193 aminoácidos. Os primeiros 27 aminoácidos constituem o peptídeo sinalizador e são clivados na célula previamente à sua secreção.

A codificação da EPO está cercada pelas sequências reconhecidas pela enzima de restrição APA I, que, por sua vez, necessita das sequências internas da APA I. Portanto, o tratamento de um fragmento do gene de EPO com esta enzima libera um único fragmento que contém a totalidade da sequência codificante.

Em 1984, POWEL et al. construíram um vetor de expressão inserindo o fragmento APA I frente a um promotor forte de eucariontes, obtendo-se linhagens estáveis produtoras de grandes quantidades de EPO. Esta EPO é imunológica e biologicamente indistinguível da EPO humana endógena e

é estruturalmente similar. Foi caracterizada química e biologicamente como alfaepoetina, apresentando ligeiras diferenças de comportamento com outras versões de EPO tais como a epoetina ômega e a epoetina beta. A produção deste princípio ativo realiza-se por fermentação de células desta linha em bioreatores. É purificada por métodos sucessivos de cromatografia em coluna, a partir de sobrenadantes do meio de cultura isentos de soro e antibióticos.

Farmacologia

A alfaepoetina injetável (rHu EPO) é utilizada como estimulante da eritropoiese, sendo portanto um produto antianêmico.

Toxicologia

Toxicidade aguda

Foram administrados três níveis de doses em ratos e cachorros: dose máxima (25.000 U.I./Kg), dose média (10.000 U.I./Kg) e dose mínima (4.000 U.I./Kg). A administração foi realizada em um único dia, dose única, ficou-se em observação por 7 dias. A DL₅₀ estimada não é menor que 25.000 U.I./Kg tanto em ratos como em cachorros.

Toxicidade crônica

As maiores mudanças observadas no teste de toxicidade crônica são a hiperplasia eritróide e megacariocítica de baço e medula óssea devido à excessiva ação farmacológica. Um efeito adverso secundário de desordem hemocinética é devido ao aumento de hemácias, congestão e trombogênese em coração e rim, e cardiomiopatia e infarto do rim foram observados. Concluiu-se que 10 U.I./Kg/dia era NOAEL (no observed adverse effect level – sem efeito adverso observado) em machos e NOEL (no observed effective level- nível de efeito não observado) em fêmeas. Nenhuma morte foi observada em 60 U.I./Kg/dia e 60 U.I./Kg/dia foi considerado ser a dose máxima tolerada (MTD).

Farmacocinética

Absorção

O pico na concentração plasmática de EPO foi alcançado em 600-720 minutos após administração subcutânea e a concentração declinou exponencialmente após o pico. A biodisponibilidade é de 43,1%.

Distribuição

A quantidade de EPO em todos os órgãos testados foi menor que no plasma com exceção na bile, indicando que a afinidade da EPO pelos tecidos é muito baixa.

Metabolismo

A concentração de EPO excretada pela urina em 24 horas foi de 13,6%, 12,5% e 19,4%, nas doses de 1.000, 5.000 e 10.000 U.I./Kg, respectivamente.

Eliminação

A quantidade de EPO excretada na urina por 24 horas foi de 318 ± 225 , 1.500 ± 866 , e 4.590 ± 4.600 U.I. nas doses de 1.000, 5.000 e 10.000 U.I./Kg, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado em casos conhecidos de hipersensibilidade à alfaepoetina, albumina sérica humana ou produtos derivados de células de mamíferos.

Alfaepoetina é contraindicada na faixa etária inferior a 18 anos.

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Se houver desenvolvimento de hipertensão arterial deve-se excluir a sobrecarga de fluidos e devem-se receitar drogas anti-hipertensivas, de preferência vasodilatadores periféricos, antes da redução do "peso seco", já que esta poderá dar lugar a uma elevação do hematócrito e da viscosidade. Se ocorrer encefalopatias devido à hipertensão arterial aguda (com ou sem convulsões), deve ser realizado um tratamento anti-hipertensivo agressivo e o tratamento com a alfaepoetina deverá ser interrompido. Logo após controlada a hipertensão, se recomendado o tratamento com alfaepoetina, a sua administração somente deverá ser restabelecida com baixas doses (15-20 U.I./Kg, três vezes por semana) e sob controle médico e monitoração rigorosa da hemoglobina e da pressão sanguínea. Se a hipertensão arterial permanecer sob controle, o tratamento poderá continuar até que a hemoglobina atinja valores de 10-12 g/dL.

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

Precauções

Em pacientes com hipertensão arterial incontrolável, com enfermidade isquêmica e/ou antecedentes de convulsões e perda da memória, este medicamento deverá ser administrado com extremo cuidado, e somente com monitoração clínica rigorosa, incluindo evidência de aumento de hipertensão.

Durante o tratamento com alfaepoetina, deve ser controlada a pressão arterial, os eletrólitos do sangue, as plaquetas e a hemoglobina. O número de plaquetas pode aumentar moderadamente durante o tratamento inicial. Se a pressão arterial começar a aumentar, eventualmente acompanhada de dor de cabeça, deve-se realizar um tratamento agressivo anti-hipertensivo.

Os pacientes com dificuldade para controlar a pressão arterial devem ser tratados clinicamente até que adquira um adequado controle da pressão sanguínea.

Durante o tratamento com este medicamento, a hemoglobina deve ser controlada, ao menos 1-2 vezes por semana, até que atinja um nível estável de 10-12 g/dL. Uma vez que a hemoglobina se estabilize a um valor desejado, deve ser controlada semanalmente. Durante o tratamento da anemia, pode ocorrer aumento do apetite associado a um aumento do potássio. Se durante a diálise se observar a hipercalemia, deve-se ajustar a dieta e o regime de diálise. Se houver aumento da viscosidade sanguínea devido a um aumento da massa circulante de glóbulos vermelhos, pode ser requerido um acréscimo na demanda de heparina, durante as sessões de diálise.

Uso para pessoas de mais de 65 anos de idade

Não existem estudos clínicos, em quantidade suficiente, para se estabelecer a segurança e a eficácia da alfaepoetina em idosos.

Crianças

Não existem estudos clínicos, em quantidade suficiente, para se estabelecer a segurança e eficácia de alfaepoetina em crianças.

Gravidez e lactação

Durante a gestação e lactação, este medicamento deverá ser administrado somente em casos de extrema necessidade. Não se tem conhecimento dos efeitos da administração de alfaepoetina, durante este período, sobre o feto ou recém-nascido, ou sobre a capacidade reprodutiva.

Categoria de risco na gravidez: C

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas a seguir foram selecionadas em vista do seu potencial clínico (não ocorrem necessariamente).

Nota: Combinações, contendo algum desses medicamentos, podem interagir com a alfaepoetina.

Agentes anti-hipertensivos

A alfaepoetina aumenta a pressão sanguínea, possivelmente a níveis de hipertensão arterial, especialmente quando o hematócrito aumenta rapidamente, sendo aconselhável a administração de uma terapia anti-hipertensiva mais intensiva (aumento na dose, administração adicional e/ou medicamentos mais potentes), para um controle da pressão sanguínea.

Androgênios

Uma vez que os androgênios aumentam a sensibilidade dos progenitores de hemácias para a alfaepoetina endógena e possivelmente estimulam a secreção de alfaepoetina residual endógena, estas drogas foram utilizadas como um auxílio para a terapia de alfaepoetina em alguns pacientes para diminuir a quantidade total de alfaepoetina necessária para a melhora da anemia. A administração intramuscular semanal de 100 mg de decanoato de nandrolona, em um número limitado de homens com falência renal crônica, proporcionou uma resposta aumentada com baixas doses de alfaepoetina (isto é, um total de 2.000 U.I. intravenosa, 3 vezes por semana), melhorando a resposta de hematócrito de 27,5%, nos pacientes em terapia de baixa dose isolada para 33%, em pacientes tratados concomitantemente. A terapia androgênica isolada é reconhecidamente associada a efeitos adversos substanciais, e estudos controlados são necessários para estabelecer os riscos e benefícios da terapia combinada de androgênios e alfaepoetina.

Desmopressina

A terapia combinada de alfaepoetina e desmopressina resultou em um efeito cumulativo na redução do tempo de sangramento, induzido pela uremia e epistaxia, em pacientes no estágio final da doença renal. O tempo de sangramento diminuiu de 45 minutos para 22, 19 ou 14 minutos, quando o paciente foi tratado com a alfaepoetina, estrógenos conjugados ou desmopressina, respectivamente. Quando a alfaepoetina e a desmopressina foram usadas simultaneamente, o tempo de sangramento diminuiu para 10 minutos.

Outras drogas

A probenecida mostrou inibir a secreção tubular renal de alfaepoetina endógena em animais. A importância dessa inibição em humanos não é conhecida. Mas a possibilidade de tal interação deve ser considerada quando a alfaepoetina e a probenecida são administradas concomitantemente.

Heparina

Um aumento na dose de heparina pode ser requerido em pacientes que recebem hemodiálise, porque a alfaepoetina aumenta o volume celular sanguíneo, que pode levar à coagulação no dialisador e/ou acesso vascular.

Suplementos de ferro

Alguns pacientes necessitam de suplementação de ferro, por via oral ou endovenosa, de acordo com seu quadro clínico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Qualquer solução remanescente deverá ser descartada.

Prazo de validade

O produto possui prazo de validade de 18 meses ou 24 meses (de acordo com o descrito na tabela abaixo) a partir da data de fabricação, se conservado em geladeira. Não usar a alfaepoetina após a data de vencimento indicada no rótulo.

Validade	Solução injetável em Frasco-ampola	Solução injetável em Seringa Preenchida	Solução injetável em Ampola	Pó liofilizado em Frasco- ampola
18 meses	500 U.I./mL	2.000 U.I./mL	1.000 U.I./mL 2.000 U.I./mL 3.000 U.I./mL 4.000 U.I./mL 10.000 U.I./mL 40.000 U.I./mL	1.000 U.I. 2.000 U.I. 3.000 U.I. 4.000 U.I.
24 meses	1.000 U.I./mL 1.500 U.I./mL 2.000 U.I./mL 3.000 U.I./mL 4.000 U.I./mL 10.000 U.I./mL	4.000 U.I./mL 10.000 U.I./mL 40.000 U.I./mL	-	-

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 organolépticas

Pó liofilizado para solução injetável

Pó branco injetável liofilizado.

Solução injetável

Solução injetável límpida, incolor e praticamente livre de partículas visíveis.

Tanto a solução reconstituída como a solução injetável pronta para o uso, deverão ser transparentes e não devem ser observadas partículas estranhas.

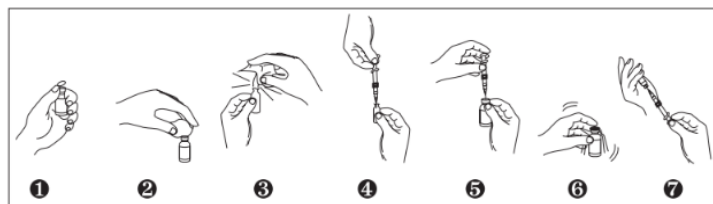
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Modo de usar

Tanto as apresentações em frasco-ampola com solução injetável, frasco-ampola com solução injetável após reconstituição do pó liofilizado e a seringa preenchida são administradas pela via subcutânea ou pela via intravenosa. Qualquer solução remanescente deverá ser descartada.

Para apresentações com frasco ampola: "Necessário adquirir agulhas."

Para apresentações com seringa preenchida: "Para a administração subcutânea, é recomendada a utilização de agulha que já consta na seringa preenchida, que acompanha o produto.



Figuras de 1 a 7

Frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável

O pó liofilizado deve ser reconstituído para 1 mL somente com o diluente que o acompanha na embalagem. A solução deve ser preparada cuidadosamente para que não ocorra a administração de dose menor do que a desejada. Siga as instruções abaixo para obter a solução reconstituída:

- 1) Deixar o medicamento fora da geladeira por 15 minutos antes de utilizá-lo. Respeitar as regras de higiene habituais.
- 2) Retirar o lacre de plástico do frasco-ampola do pó liofilizado (fig. 1).
- 3) Fazer a limpeza da superfície da tampa com algodão umedecido com álcool (fig. 2).
- 4) Abrir a ampola de diluente, cuidado para não tocar na extremidade aberta da ampola (fig. 3).
- 5) Com auxílio de uma seringa retirar a água da ampola do diluente (fig. 4).
- 6) Perfurar a parte central da tampa do frasco-ampola do liofilizado e injetar o diluente vagarosamente (fig. 5).
- 7) Agitando suavemente, aguardar a completa dissolução do pó liofilizado. O produto reconstituído deve resultar numa solução incolor e transparente (fig. 6).
- 8) Retirar, com o auxílio da seringa, a solução reconstituída e aplicar a injeção (fig. 7).

Frasco-ampola com solução injetável

- 1) Deixar o medicamento fora da geladeira por 15 minutos antes de utilizá-lo. Respeitar as regras de higiene habituais.
- 2) Retirar o lacre de plástico do frasco-ampola do pó liofilizado (fig. 1).
- 3) Fazer a limpeza da superfície da tampa com algodão umedecido com álcool (fig. 2).
- 4) Retirar, com o auxílio da seringa, a solução reconstituída e aplicar a injeção (fig. 7).

Seringa preenchida

- 1) Deixar o medicamento fora da geladeira por 15 minutos antes de utilizá-lo. Respeitar as regras de higiene habituais.
- 2) Não retire a proteção da agulha até o momento de administração do medicamento. Manipule a seringa com cuidado, sem agitá-la, para evitar a formação de espuma e alteração de seu conteúdo. Segure-a somente pelo seu corpo, com cuidado para que não haja movimentação não intencional do êmbolo.
- 3) Selecione o local para a aplicação e desinfete a área com álcool.
- 4) Segure o corpo da agulha e retire cuidadosamente a proteção da agulha, sem empurrar o êmbolo.
- 5) Administre o medicamento, empurrando o êmbolo com pressão lenta e constante.
- 6) Descarte a seringa utilizada.

Posologia

Dose inicial

A dose inicial recomendada é de 25-50 U.I./Kg, três vezes por semana, por via intravenosa ou subcutânea, com a recomendação de se iniciar o tratamento com a dose menor desta faixa. A dose e a frequência devem ser ajustadas de acordo com a resposta do paciente. A hemoglobina deve ser analisada, no mínimo, 1-2 vezes por semana, até que se atinja um valor estável de 10-12 g/dL e se estabeleça uma dose de manutenção para "Tratamento prolongado". Quando se usa em pacientes sob esquema de diálise, deve-se administrar depois de realizada a sessão de diálise.

Os níveis de ferro devem ser analisados antes e durante o tratamento. Em caso de deficiência de ferro pode-se administrar ferro por via oral ou intravenosa. As reservas de ferro podem abaixar de forma rápida ao iniciar o tratamento e normalmente, o nível de ferro-ferritina deve ser mantido por volta de 100 ng/mL, antes e durante o tratamento.

Se a taxa de hemoglobina do paciente aumentar muito rapidamente (por volta de 2 g/dL por semana), o tratamento com alfaepoetina deve ser reduzido ou suspenso e reiniciado com doses menores, quando restabelecidos os níveis desejados.

Antes de iniciar o tratamento, devem ser descartadas outras causas de anemia (deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, intoxicação com alumínio, deficiência de ferro, infecções, etc), caso contrário, a eficiência da alfaepoetina não pode ser garantida. Para o tratamento inicial, quando for necessária, a dose deverá ser aumentada de 15-25 U.I./Kg, três vezes por semana, depois de duas semanas do início do tratamento, a 40-55 U.I./Kg três vezes por semana, e, se necessário, aumentar, chegando a 60-75 U.I./Kg, três vezes por semana, até atingir um nível ótimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematócrito 30-35%).

O limite máximo da dose deste medicamento, de 225 U.I./Kg por semana, não deve nunca ser ultrapassado sem serem analisados previamente outros fatores que possam contribuir para a falta de resposta da eritropoiese. Os pacientes com medula óssea funcional, reservas de ferro e isentos de infecções, normalmente respondem ao tratamento com 50 U.I./Kg (ou menos), três vezes por semana, e chegam aos níveis esperados em 3-6 semanas.

Tratamento prolongado

Recomenda-se uma dose média de manutenção de 60-100 U.I./Kg por semana, dividida em 2 a 3 doses.

Uma vez que a dose de manutenção for estabelecida, o hematócrito/hemoglobina deve ser analisado semanalmente. Se a resposta hematológica indica a necessidade de uma dose de manutenção que exceda a 100-125 U.I./Kg por semana, deve-se analisar detalhadamente o nível de ferro, perda de sangue, condições inflamatórias, infecções, excesso de alumínio e outras causas de hipoplasia de medula óssea e então somente assim a dose de alfaepoetina poderá ser aumentada em níveis escalonares de 15-25 U.I./Kg por dose, durante um período de 3-4 semanas, sob a supervisão de um médico. Não se recomenda exceder 200 U.I./Kg, três vezes por semana. Em pacientes com reservas baixas de ferro, ou com infecções, ou com intoxicação por alumínio, o efeito da alfaepoetina pode ser retardado ou reduzido.

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

Todas as contraindicações, precauções e advertências associadas ao programa de doação sanguínea autóloga devem ser respeitadas. A alfaepoetina deve ser administrada duas vezes por semana, durante 3 semanas antes da cirurgia, se o intervalo de tempo entre a doação e a cirurgia permitir. A cada visita do paciente, uma unidade de sangue é coletada e armazenada para a transfusão autóloga, caso o paciente possua taxa de hematócrito e/ou de hemoglobina aceitáveis ($\geq 33\%$ e ≥ 11 g/dL, respectivamente).

Recomenda-se a posologia de 600 U.I./Kg por via intravenosa, 2 vezes por semana.

Nos pacientes que necessitam de menor grau de estimulação, a posologia de 150-300 U.I./Kg, 2 vezes por semana, mostrou-se útil em aumentar os níveis de pré-doação autóloga e em reduzir a subsequente redução do hematócrito.

O estado férrico deve ser avaliado para todos os pacientes antes do tratamento com alfaepoetina. A deficiência de ferro, se presente, deve ser corrigida antes do paciente ser arrolado no programa de doação autóloga. Em pacientes anêmicos, a causa da anemia deve ser explorada antes do início da terapia com alfaepoetina. 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 pericirúrgicos (sem doação de sangue autólogo)

Deve ser usada a via subcutânea de administração. Todos os pacientes tratados com 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 alfaepoetina.

A dose recomendada é de 600 U.I./Kg de alfaepoetina, por semana, durante três semanas (dias -21, -14 e -7) antes da cirurgia e no dia da cirurgia.

Nos casos em que há necessidade de se encurtar o tempo de preparação para a cirurgia para menos de três semanas, a dose de 300 U.I./Kg deve ser administrada diariamente durante dez dias consecutivos, antes da cirurgia, no dia da cirurgia e nos quatro dias imediatamente posteriores à mesma. Se possível, a suplementação férrica deve ser iniciada antes do tratamento com alfaepoetina para atingir estoques adequados de ferro.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas foram definidas como: Reação muito comum ($\geq 1/10$); Reação comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Reação incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Reação rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência, conforme tabela abaixo:

Classe de sistema de órgão	Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e sistema linfático	Reação incomum	Trombocitemia (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Aplasia eritróide pura (AEP) mediada por anticorpos ¹ , trombocitemia (pacientes com insuficiência renal crônica)
Doenças do sistema imune	Frequência desconhecida	Reações anafiláticas devida à ingestão da alfaepoetina, hipersensibilidade devida à ingestão da alfaepoetina
Doenças do sistema nervoso	Reação muito comum	Cefaleia (pacientes oncológicos)
	Reação comum	Convulsões, cefaleia (pacientes com insuficiência renal crônica)
	Reação incomum	Hemorragia cerebral ² , convulsões (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Acidentes vasculares cerebrais, encefalopatia hipertensiva, acidentes isquêmicos transitórios
Alterações oculares	Frequência desconhecida	Tromboses da retina
Vasculopatias	Reação comum	Trombose venosa profunda ² (pacientes oncológicos), hipertensão arterial
	Frequência desconhecida	Trombose venosa profunda ² (pacientes com insuficiência renal crônica), trombozes arteriais, crises hipertensivas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Reação comum	Embolia pulmonar ² (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Embolia pulmonar ² (pacientes com insuficiência renal crônica)
Doenças gastrointestinais	Reação muito comum	Náuseas
	Reação comum	Diarreia (pacientes oncológicos), vômito
	Reação incomum	Diarreia (pacientes com insuficiência renal crônica)
Alterações dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Reação comum	Erupção cutânea devida à ingestão da alfaepoetina
	Frequência desconhecida	Edema angioneurótico, urticária devida à ingestão da alfaepoetina
Alterações musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e alterações nos ossos	Reação muito comum	Artralgia (pacientes com insuficiência renal crônica)
	Reação comum	Artralgia (pacientes oncológicos)
	Reação incomum	Mialgia (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Mialgia (pacientes com insuficiência renal crônica)
Alterações congênitas, familiares e genéticas	Frequência desconhecida	Porfíria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação muito comum	Febre (pacientes oncológicos), sintomas de tipo gripal (pacientes com insuficiência renal crônica)
	Reação comum	Sintomas de tipo gripal (pacientes oncológicos)
	Frequência desconhecida	Medicamento sem eficácia, edema periférico, febre (pacientes com insuficiência renal crônica), reação no local da injeção devida à ingestão da alfaepoetina
Exames complementares de diagnóstico	Frequência desconhecida	Aplasia eritróide pura (AEP) mediada por anticorpos positiva
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação comum	Trombose do “shunt”, incluindo equipamento de diálise (pacientes com insuficiência renal crônica)

¹ As frequências não puderam ser calculadas a partir de ensaios clínicos.

² Incluindo casos com resultado fatal.

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

10. SUPERDOSE

A dose máxima que pode ser administrada em dose única ou doses múltiplas não foi determinada. Doses maiores que 1.500 U.I./Kg por três ou quatro semanas foi administrada sem ser observado efeito tóxico direto. A terapia com alfaepoetina pode resultar em policitemia se o hematócrito não for cuidadosamente monitorado e a dose apropriadamente ajustada. Se o valor do hematócrito exceder os níveis esperados, o tratamento com alfaepoetina poderá ser interrompido temporariamente até que os níveis do hematócrito retomem aos valores planejados; a terapia poderá ser mantida utilizando-se baixas doses. Uma flebotomia poderá ser indicada na presença de níveis extremamente elevados de hemoglobina e/ou de hematócrito.

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

II) DIZERES LEGAIS

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO USO SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.1637.0059

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5 n° 2833.

CEP 06705-030. Cotia, SP.

www.blau.com

Produzido por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5 n° 2833.

CEP 06705-030. Cotia, SP.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/11/2025	--	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	VP: Apresentação, Via administração, Composição, Itens 4, 5, 6 e DIZERES LEGAIS, conforme RDC768/22 e atualizações. VPS: Apresentação, Via administração, Composição, Itens 5, 7, 8, 9 e DIZERES LEGAIS, conforme RDC768/22 e atualizações e ajustes de formatação.	VP/VPS	Todas
05/08/2016	2154988165	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	9. REAÇÕES ADVERSAS; E II) DIZERES LEGAIS.	VPS	Todas
11/08/2014	0651947/14-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE) II) DIZERES LEGAIS.	VPS	Todas
27/06/2014	0510457/14-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	--	--	I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE) II) DIZERES LEGAIS.	VPS	Todas