

## **MODELO DE BULA**

### **ERITROMAX® alfaepoetina rHu EPO**

#### **Formas Farmacêuticas, vias de administração e apresentações:**

Caixa contendo 1 ou 12 seringas preenchidas com solução injetável de alfaepoetina nas doses de 1.000 U.I./0,5 mL; 2.000 U.I./0,5 mL; 3.000 U.I./0,3 mL; 4.000 U.I./0,4 mL; 4.000 U.I./0,5 mL; 4.000 U.I./1 mL; 10.000 U.I./1 mL; 40.000 U.I./1 mL.

Caixa contendo 1 ou 12 frascos-ampola com solução injetável de alfaepoetina nas doses 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; 40.000 U.I./1 mL.

Caixa contendo 1 frasco-ampola com solução injetável de alfaepoetina nas doses de 1.000 U.I./2 mL; 2.000 U.I./2 mL; 4.000 U.I./2 mL.

Caixa contendo 1 ou 12 frascos-ampola com alfaepoetina pó lífilo nas doses de 1.000 U.I.; 2.000 U.I.; 3.000 U.I.; 4.000 U.I. acompanhados de ampola com diluente de 1 mL.

Caixa contendo 1 ou 12 ampolas com solução injetável de alfaepoetina nas doses 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; 40.000 U.I./1 mL.

**Administração:** intravenosa ou subcutânea.

#### **USO ADULTO.**

#### **Composição:**

##### **ERITROMAX® liofilizado:**

Cada frasco-ampola contém:

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

Excipientes\*.....q.s.

\*Componentes não ativos: glicina, albumina humana, fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio monobásico monoidratado. A solução é preparada antes do uso pela adição de uma ampola de diluente (1 mL de água destilada para injetável).

##### **ERITROMAX® solução injetável:**

Cada mL contém:

alfaepoetina.....500 U.I.; 1.000 U.I.; 2.000U.I.; 3.000 U.I.; 4.000 U.I.; 10.000 U.I. ou 40.000 U.I.

Excipientes \*.....q.s.p.

\* Componentes não ativos: albumina humana, cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico, hidróxido de sódio\*\*, fosfato de sódio dibásico\*\*\* e água para injeção q.s.p.

\*\* hidróxido de sódio está presente na formulação apenas nas concentrações de 500 U.I./ mL; 1.000 U.I./mL; 2.000 U.I./ mL; 3.000 U.I./mL e 40.000 U.I./mL.

\*\*\* fosfato de sódio dibásico está presente na formulação apenas nas concentrações de 4.000 U.I./mL e 10.000 U.I./mL.

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE:**

##### **Como este medicamento funciona?**

ERITROMAX® é utilizado como estimulante para a formação de glóbulos vermelhos, sendo portanto um produto que combate a anemia.

##### **Porque este medicamento foi indicado?**

ERITROMAX® é indicado para tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal e que se submetem ao regime de diálise. Também é indicada no tratamento de anemia associado ao câncer e utilização de quimioterápicos, anemia em portador de AIDS submetido ao AZT, em procedimentos pré e perioperatórios, em doenças crônico-degenerativas (artrite-reumatóide).

##### **Quando não devo usar este medicamento?**

Este medicamento não deve ser administrado em casos conhecidos de hipersensibilidade aos componentes da formulação, como por exemplo à alfaepoetina, à albumina sérica humana ou pacientes com conhecida hipersensibilidade a produtos derivados de células de mamíferos.

**“NÃO USE MEDICAMENTOS SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.”**

##### **Advertências:**

Se houver desenvolvimento de pressão alta o seu médico deverá realizar o tratamento adequado, incluindo receitar drogas anti-hipertensivas. Se ocorrer problemas no cérebro devido à pressão alta (com ou sem convulsões), deve ser realizado um tratamento adequado agressivo e o tratamento com a alfaepoetina deverá ser interrompido. Logo após controlada a pressão alta, 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 pressão alta permanecer sob controle, o tratamento poderá continuar até que a hemoglobina atinja valores de 10-12g/dL.

**“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS”.**

##### **Precauções:**

Em pacientes com pressão alta incontrolável, com problemas de anemia local devido a alguma obstrução mecânica (isquemia) 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 da pressão arterial.

Durante o tratamento com alfaepoetina, deve ser controlada a pressão arterial, os eletrólitos do sangue, as plaquetas e a hemoglobina. O número de plaquetas no sangue 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 para combater a pressão alta.

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 um aumento anormal de potássio circulante no sangue, 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 em idosos, crianças e outros grupos de risco:**

##### **1. Uso durante a 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.

##### **2. Uso para pessoas de mais de 65 anos de idade:**

Não há experiência clínica suficiente para que se estabeleça a segurança e a eficácia da alfaepoetina em idosos.

##### **3. Crianças:**

Não há experiência clínica suficiente para que se estabeleça a segurança e a eficácia da alfaepoetina em crianças.

**“NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ E A AMAMENTAÇÃO, EXCETO SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA. INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE OCORRER GRAVIDEZ OU INICIAR AMAMENTAÇÃO DURANTE O USO DESTES MEDICAMENTOS.”**

#### **Pacientes que foram tratados com outras EPOs:**

Os pacientes que tenham recebido tratamento com outras alfaepoetinas recombinantes deverão iniciar o tratamento com este produto seguindo o protocolo de "Tratamento prolongado". Deve ser estabelecida a dose-resposta do paciente controlando a hemoglobina 1-2 vezes por semana. Deve-se ter o cuidado de não administrar este medicamento com doses mais altas que as utilizadas para outras rHu EPOs, já que este produto pode ter uma maior potência ou dose-resposta. Iniciar o tratamento com doses de 50-75 U.I./Kg por semana, divididas em 2 ou 3 doses. Estas doses não devem ser aumentadas durante as primeiras semanas. Logo, deve-se seguir as recomendações do "Tratamento prolongado". Em pacientes intoxicados com alumínio, com infecções ou com reservas baixas de ferro, o efeito da alfaepoetina pode ser retardado ou decrescer.

Com a suspensão do tratamento, pode-se esperar que a hemoglobina diminua aproximadamente 0,5g/dL por semana.

#### **Principais cuidados para a utilização com outros medicamentos:**

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 que tratam a pressão alta:**

A alfaepoetina aumenta a pressão sanguínea, possivelmente a níveis de pressão alta, especialmente quando ocorre um aumento rápido do volume de células sanguíneas, sendo aconselhável administração de uma terapia anti-hipertensiva mais intensiva (aumento na dose, administração adicional e/ou medicamentos mais potentes) para um controle da pressão sanguínea.

#### **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:**

Pode ser prescrita, para alguns pacientes, a suplementação de ferro por via oral ou intravenosa, de acordo com suas condições clínicas.

**“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.”**

#### **Como devo usar este medicamento?**

Antes de utilizar o medicamento verificar se o produto apresenta as seguintes características:

##### **Liofilizado:**

Tablete, branco ou quase branco acompanha frasco com água para reconstituição.

##### **Solução injetável:**

Líquido incolor e transparente.

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

#### **Como usar:**

A injeção deve ser aplicada no antebraço ou nas nádegas (via subcutânea) ou na veia do braço (via intravenosa). Não se devem repetir injeções no mesmo local.

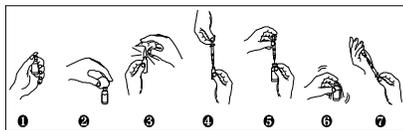
**“SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.”**

#### **Dosagem e Administração:**

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 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 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).
- No caso da solução pronta para o uso, seguir as instruções 1, 2, 3 e 8 acima descritas.



#### **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 "Tratamentos prolongados". 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 ferroferritina 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 2g/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 necessário, 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 a dose 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 adequadas 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 para o tratamento for estabelecida, o hematócrito/hemoglobina deve ser analisado semanalmente. Se a resposta hematológica indica a necessidade de uma dose de tratamento 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 diminuição / destruição das células (hipoplasia) da medula óssea e então somente assim a dose de alfaepoetina poderá ser aumentada em níveis gradativos 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 estoque reduzido de ferro, ou com infecções, ou com intoxicação por alumínio, o efeito da alfaepoetina pode ser retardado ou reduzido.

**“NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.”**

**“NÃO USE O MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.”**

#### **Quais os males que este medicamento pode causar?**

Os dados que se dispõe atualmente indicam que este produto é, em geral, bem tolerado. Os efeitos adversos que foram descritos não são necessariamente atribuídos à terapia com alfaepoetina. Os efeitos secundários descritos foram: pressão alta, possibilidade de coagulação dentro de um vaso sanguíneo (trombose), sintomas de gripe, aumento anormal de potássio circulante no sangue (hipercalcemia).

#### **O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?**

Deve-se encaminhar o paciente imediatamente ao hospital para receber tratamento adequado, levando consigo a embalagem do medicamento.

#### **Onde e como devo guardar este medicamento?**

Conservar o produto em geladeira entre 2°C e 8°C. Não congelar.

Manter protegido da luz solar.

O prazo de validade está indicado na caixa do medicamento.

Não usar Eritromax® após a data de vencimento.

Não utilizar se a solução estiver turva.

Qualquer solução remanescente deverá ser descartada.

**“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.”**

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

##### **Características Farmacológicas:**

ERITROMAX® é uma solução estéril e aprotogênica, 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 seqüências reconhecidas pela enzima de restrição APA I, que, por sua vez, necessita das seqüências 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 seqüência 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.

### 1. Farmacologia

ERITROMAX® é utilizado como estimulante da eritropoiese, sendo portanto um produto antianêmico.

### 2. Toxicologia

2.1 Toxicidade aguda: Foram administrados três níveis de doses em ratos e cães: 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 DL<sub>50</sub> estimada não é menor que 25.000 U.I./ Kg tanto em ratos como em cães.

2.2 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 com 10 U.I./ Kg/dia não foram observados efeitos adversos em machos e, em fêmeas, não se observou nível de eficácia. Nenhuma morte foi observada em 60 U.I./ Kg/dia e 60 U.I./ Kg/dia foi considerado ser a dose máxima tolerada (MTD).

### 3. 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.

### **Indicações:**

ERITROMAX® é utilizado como estimulante da eritropoiese, sendo portanto um produto antianêmico indicado para tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal e que se submetem ao regime de diálise. Também é indicado 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-reumatóide).

### **Contra-indicações:**

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

### **Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto:**

Para a apresentação com pó liofilo: Usando técnicas assépticas e materiais estéreis, acople uma agulha em uma seringa, reconstitua o pó liofilizado com 1 mL de água para injeção e aspire a solução para dentro da seringa.

Verifique nas informações ao paciente, detalhes sobre a reconstituição do liofilizado.

Tanto as apresentações em frasco-ampola com solução injetável como as em seringa preenchida são administradas pela via subcutânea, ou pela via intravenosa. Qualquer solução remanescente deverá ser descartada.

### **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 "Tratamentos prolongados". 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 100ng/mL, antes e durante o tratamento.

Se a taxa de hemoglobina do paciente aumentar muito rapidamente (por volta de 2g/dL por semana), o tratamento com ERITROMAX® 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 de ERITROMAX® 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 ERITROMAX® 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 contra-indicações, precauções e advertências associadas ao programa de doação sanguínea autóloga devem ser respeitadas. ERITROMAX® deve ser administrado 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  $\geq 11$  g/dL, respectivamente).

Recomenda-se a posologia de 600 UI/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 ERITROMAX®. 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 ERITROMAX® 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 UI/Kg deve ser administrada diariamente durante dez dias consecutivos, antes da cirurgia, no dia da cirurgia e nos quatro dias imediatamente posteriores à mesma.

Se possível, a suplementação férrica deve ser iniciada antes do tratamento com alfaepoetina para atingir estoques adequados de ferro.

#### **Advertências:**

Se houver desenvolvimento de hipertensão deve-se excluir a sobrecarga de fluidos e deve-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 encefalopatia devido à hipertensão 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 permanecer sob controle, o tratamento poderá continuar até que a hemoglobina atinja valores de 10-12g/dL.

#### **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 ERITROMAX®, 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 em idosos, crianças e outros grupos de risco:**

##### **1. Uso durante a 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.

##### **2. 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.

##### **3. Crianças:**

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

#### **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, 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.

#### **Reações Adversas a Medicamentos:**

Os dados que se dispõem atualmente indicam que este produto é, em geral, bem tolerado. Os efeitos adversos que foram descritos não são necessariamente atribuídos à terapia com alfaepoetina. Foram relatados como efeito secundário: hipertensão, trombozes, sintomas "flu-like" (similares aos da gripe), hipercalemia.

#### **Superdose:**

A dose máxima que pode ser administrada em dose única ou doses múltiplas não foi determinada. Doses maiores que 1.500 Unidades/Kg por três ou quatro semanas foi administrada sem ser observado efeito tóxico direto. A terapia com ERITROMAX® 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 ERITROMAX® poderá ser interrompido temporariamente até que os níveis do hematócrito retornem 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.

#### **Armazenagem:**

Conservar o produto em geladeira entre 2°C e 8°C. Não congelar.

Manter protegido da luz solar.

O prazo de validade está indicado na caixa do medicamento.

Não usar Eritromax® após a data de vencimento.

Não utilizar se a solução estiver turva.

Qualquer solução remanescente deverá ser descartada.

Reg. MS nº 1.1637.0024

Farm. Resp.: Satoro Tabuchi - CRF-SP nº 4.931

#### **Blausiegel Ind. e Com. Ltda.**

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares km 30,5 - nº 2833 - prédio 200

CEP: 06705-030- Cotia - SP

www.blausiegel.net

Indústria Brasileira



"Venda sob prescrição médica".

Nº do Lote, Data de Fabricação e Validade: Vide Caixa.

#### **Qualidade**



BUL - 6100 - R11

REV. Janeiro/2007