

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Retacrit 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Retacrit 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Retacrit 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Retacrit 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Retacrit 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Retacrit 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Retacrit 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Retacrit 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Retacrit 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Retacrit 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Retacrit 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Retacrit 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,3 ml de solução injetável contém 1 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

Retacrit 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,6 ml de solução injetável contém 2 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

Retacrit 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,9 ml de solução injetável contém 3 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

Retacrit 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,4 ml de solução injetável contém 4 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Retacrit 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,5 ml de solução injetável contém 5 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Retacrit 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,6 ml de solução injetável contém 6 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Retacrit 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,8 ml de solução injetável contém 8 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Retacrit 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 1,0 ml de solução injetável contém 10 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Retacrit 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,5 ml de solução injetável contém 20 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

Retacrit 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,75 ml de solução injetável contém 30 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

Retacrit 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 1 ml de solução injetável contém 40 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Retacrit contém 0,5 mg/ml de fenilalanina.

*Produzida por tecnologia de ADN recombinante na linhagem celular de ovário de hamster chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injeção).

Solução incolor e límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Retacrit é indicado para o tratamento da anemia sintomática associada a insuficiência renal crónica (IRC):

- em adultos e crianças com idade entre 1 e 18 anos em hemodiálise e doentes adultos em diálise peritoneal (ver secção 4.4).
- em adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise para o tratamento da anemia grave de origem renal acompanhada de sintomas clínicos nos doentes (ver secção 4.4).

Retacrit é indicado em adultos a receber quimioterapia para tumores sólidos, linfoma maligno ou mieloma múltiplo, e em risco de transfusão conforme a avaliação do estado geral do doente (por ex., estado cardiovascular, anemia prévia no início da quimioterapia) para o tratamento da anemia e a redução da necessidade de transfusões.

Retacrit é indicado em adultos num programa de doação prévia para aumentar a produção de sangue autólogo. O tratamento só deve ser administrado a doentes com anemia moderada (concentração da hemoglobina [Hb] num intervalo entre 10 a 13 g/dl [6,2 a 8,1 mmol/l], sem deficiência em ferro) se não estiverem disponíveis processos de conservação de sangue ou se estes forem insuficientes quando uma cirurgia eletiva programada importante requerer um grande volume de sangue (4 ou mais unidades de sangue na mulher ou 5, ou mais unidades, no homem).

Retacrit é indicado em adultos sem deficiência de ferro, antes de cirurgia eletiva ortopédica major, que apresentem um risco elevado de complicações associadas a transfusões para reduzir a exposição a transfusões sanguíneas alogénicas. O seu uso deve ser restrito a doentes adultos com anemia moderada

(por ex., intervalo da concentração da hemoglobina entre 10 a 13 g/dl ou 6,2 a 8,1 mmol/l) que não tenham disponível um programa de pré-doação autólogo e em que é previsível uma perda moderada de sangue (900 a 1 800 ml).

Retacrit é indicado para o tratamento da anemia sintomática (concentração de hemoglobina \leq 10 g/dl) em adultos com síndromes mielodisplásicas (SMD) primárias de risco baixo ou intermédio 1 e que apresentem níveis baixos de eritropoetina sérica ($<$ 200 mU/ml).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Retacrit tem de ser iniciado sob a supervisão de médicos com experiência na gestão de doentes com as indicações acima mencionadas.

Posologia

Todas as outras causas de anemia (deficiência em ferro, ácido fólico ou vitamina B₁₂, intoxicação por alumínio, infeção ou inflamação, perda sanguínea, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem) devem ser avaliadas e tratadas antes de iniciar a terapêutica com epoetina zeta e no momento da decisão de aumento da dose. Para garantir uma resposta ótima à epoetina zeta, devem garantir-se níveis de ferro adequados e deve ser administrado suplemento de ferro, se necessário (ver secção 4.4).

Tratamento da anemia sintomática em doentes adultos com insuficiência renal crónica

Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, o sexo e as comorbilidades, sendo necessária uma avaliação médica do estado clínico e da condição de cada doente.

A concentração de hemoglobina pretendida recomendada situa-se entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l). Retacrit deve ser administrado a fim de aumentar a hemoglobina para valores não superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Deve ser evitado um aumento da hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) ao longo de um período de quatro semanas. Caso isto ocorra, deve ser efetuado um ajuste posológico apropriado.

Devido à variabilidade intra-doente, podem ser observados ocasionalmente valores individuais de hemoglobina para um doente acima e abaixo do intervalo de concentrações de hemoglobina desejado. A variabilidade da hemoglobina deve ser resolvida através da gestão da dose, tendo em consideração o intervalo da concentração de hemoglobina de 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Devem ser evitados valores de hemoglobina que se mantenham superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Se a hemoglobina estiver a aumentar mais de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mês, ou se a hemoglobina se mantiver acima dos 12 g/dl (7,5 mmol/l), a dose de Retacrit deve ser reduzida em 25%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l), o tratamento deve ser descontinuado até o nível de hemoglobina descer abaixo de 12 g/dl (7,5 mmol/l) e, em seguida, reinstaurar o tratamento com Retacrit numa dose 25% inferior à dose anterior.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para assegurar que é utilizada a dose efetiva mais baixa aprovada de Retacrit, para o controlo adequado da anemia e dos sintomas da anemia enquanto se mantém uma concentração de hemoglobina inferior ou igual a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deve ter-se precaução com o aumento gradual das doses do Agente Estimulador da Eritropoiese (AEE) em doentes com insuficiência renal crónica. Em doentes com uma resposta fraca da hemoglobina ao AEE, devem ser consideradas explicações alternativas para a resposta fraca (ver secções 4.4 e 5.1).

O tratamento com Retacrit divide-se em duas fases – fase de correção e fase de manutenção.

Doentes adultos em hemodiálise

Em doentes em hemodiálise, nos quais o acesso intravenoso está rapidamente acessível, é preferível efetuar a administração por via intravenosa.

Fase de correção

A dose inicial é de 50 UI/kg, 3 vezes por semana.

Se necessário, a dose deve ser aumentada ou reduzida em 25 UI/kg (3 vezes por semana) até que o intervalo da concentração de hemoglobina pretendido situado entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 mmol/l a 7,5 mmol/l) seja atingido (tal deve ser realizado em intervalos de, pelo menos, quatro semanas).

Fase de manutenção

A dose semanal total recomendada situa-se entre 75 UI/kg e 300 UI/kg.

Devem ser efetuados ajustes posológicos apropriados de modo a manter os valores da hemoglobina dentro do intervalo de concentração desejado situado entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 mmol/l a 7,5 mmol/l).

Os doentes com hemoglobina inicial muito baixa (< 6 g/dl ou < 3,75 mmol/l) podem necessitar de doses de manutenção mais elevadas do que os doentes cuja anemia inicial é menos grave (> 8 g/dl ou > 5 mmol/l).

Doentes adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise

Quando o acesso intravenoso não está acessível de imediato, Retacrit pode ser administrado por via subcutânea.

Fase de correção

A dose inicial é de 50 UI/kg, 3 vezes por semana, seguida, se necessário, por um aumento da dose com incrementos de 25 UI/kg (3 vezes por semana) até serem atingidos os valores desejados (os ajustes devem ser efetuados com intervalos de, pelo menos, quatro semanas).

Fase de manutenção

Durante a fase de manutenção, Retacrit pode ser administrado 3 vezes por semana e, no caso de administração subcutânea, uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

Deve ser efetuado um ajuste apropriado da dose e dos intervalos da dose para manter os valores da hemoglobina nos valores desejados: hemoglobina entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 mmol/l a 7,5 mmol/l). O aumento dos intervalos da dose pode implicar um aumento da dose.

A dose máxima não deve exceder 150 UI/kg, 3 vezes por semana, 240 UI/kg (até um máximo de 20 000 UI) uma vez por semana ou 480 UI/kg (até um máximo de 40 000 UI) uma vez a cada 2 semanas.

Doentes adultos em diálise peritoneal

Quando o acesso intravenoso não está acessível de imediato, Retacrit pode ser administrado por via subcutânea.

Fase de correção

A dose inicial é de 50 UI/kg, 2 vezes por semana.

Fase de manutenção

A dose de manutenção recomendada situa-se entre 25 UI/kg a 50 UI/kg, 2 vezes por semana, em 2 injeções iguais.

Deve ser efetuado um ajuste apropriado da dose para manter os valores da hemoglobina dentro do nível desejado entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 mmol/l a 7,5 mmol/l).

Tratamento de doentes adultos com anemia induzida por quimioterapia

Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, o sexo e as comorbilidades, sendo necessária uma avaliação médica do estado clínico e da condição de cada doente.

Retacrit deve ser administrado a doentes com anemia (por ex., concentração de hemoglobina \leq 10 g/dl [6,2 mmol/l]).

A dose inicial é de 150 UI/kg, por via subcutânea, 3 vezes por semana.

Alternativamente, Retacrit pode ser administrado numa dose inicial de 450 UI/kg por via subcutânea, uma vez por semana.

Deve ser efetuado um ajuste apropriado da dose para manter os valores da hemoglobina dentro do intervalo de concentração desejado entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 mmol/l a 7,5 mmol/l).

Devido à variabilidade intra-doente, podem ser observadas ocasionalmente concentrações individuais de hemoglobina para um doente acima e abaixo do intervalo de concentrações de hemoglobina desejado. A variabilidade da hemoglobina deve ser resolvida através da gestão da dose, tendo em consideração o intervalo da concentração de hemoglobina desejado de 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol).

Deve ser evitado que nível da concentração de hemoglobina se mantenha superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l), sendo de seguida fornecida uma orientação para o ajuste adequado da dose para quando as concentrações de hemoglobina excedem 12 g/dl (7,5 mmol/l).

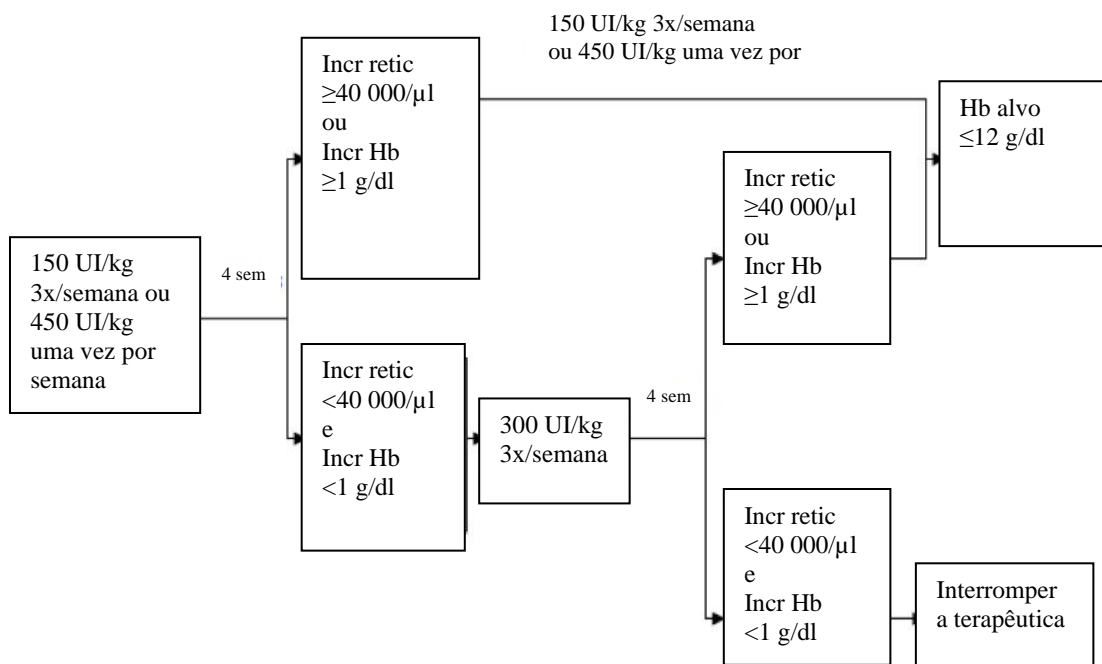
- Se a concentração de hemoglobina aumentou, pelo menos, 1 g/dl (0,62 mmol/l) ou a contagem reticulocitária aumentou \geq 40 000 células/ μ l acima do valor inicial após 4 semanas de tratamento, a dose deve permanecer em 150 UI/kg 3 vezes por semana ou 450 UI/kg uma vez por semana.
- Se o aumento da concentração de hemoglobina for $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) e a contagem reticulocitária tiver aumentado $<$ 40 000 células/ μ l acima do valor inicial, aumente a dose para 300 UI/kg 3 vezes por semana. Se após mais 4 semanas de terapêutica com 300 UI/kg 3 vezes por semana, a concentração de hemoglobina aumentou \geq 1 g/dl (\geq 0,62 mmol/l) ou a contagem reticulocitária aumentou \geq 40 000 células/ μ l, a dose deve permanecer em 300 UI/kg 3 vezes por semana.
- Se a concentração de hemoglobina aumentou $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) e a contagem reticulocitária aumentou $<$ 40 000 células/ μ l acima do valor inicial, não é provável a obtenção de resposta, pelo que, o tratamento deve ser interrompido.

Ajuste da dose para manter as concentrações de hemoglobina entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l)

Se a concentração de hemoglobina estiver a aumentar em mais do que 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mês, ou se a concentração de hemoglobina exceder 12 g/dl (7,5 mmol/l), a dose de Retacrit deve ser reduzida em cerca de 25% a 50%.

Se a concentração de hemoglobina exceder 13 g/dl (8,1 mmol/l), a terapêutica deve ser descontinuada até que o valor desça abaixo de 12 g/dl (7,5 mmol/l) devendo, em seguida, ser reiniciada a terapêutica com Retacrit numa dose 25% inferior à dose anterior.

O regime posológico recomendado é descrito no diagrama seguinte*:



*1 g/dl = 0,62 mmol/l; 12 g/dl = 7,5 mmol/l

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para garantir que é utilizada a dose mais baixa aprovada de AEE para proporcionar um controlo adequado dos sintomas da anemia.

A terapêutica com Retacrit deve prosseguir até um mês após o fim da quimioterapia.

Tratamento de doentes adultos cirúrgicos em programa de pré-doação autóloga

Os doentes moderadamente anémicos (hematócrito de 33% a 39%) que necessitam de um depósito prévio de ≥ 4 unidades de sangue devem ser tratados com Retacrit 600 UI/kg por via intravenosa, 2 vezes por semana durante 3 semanas antes da cirurgia. Retacrit deve ser administrado após a conclusão do procedimento de doação sanguínea.

Tratamento de doentes adultos que vão ser sujeitos a cirurgia eletiva ortopédica major

A dose recomendada é de Retacrit 600 UI/kg administrada por via subcutânea semanalmente, durante três semanas (dias -21, -14, e -7) antes da cirurgia e no dia da cirurgia.

Em casos em que haja necessidade clínica de reduzir o tempo antes da cirurgia para menos de três semanas, deve ser administrado Retacrit 300 UI/kg por via subcutânea diariamente durante 10 dias consecutivos antes da cirurgia, no dia da cirurgia, e durante quatro dias imediatamente após a cirurgia.

Se a hemoglobina atingir níveis de 15 g/dl (9,38 mmol/l) ou superior, durante o período pré-operatório, a administração de Retacrit deve ser interrompida e não se devem administrar doses adicionais.

Tratamento de doentes adultos com SMD de risco baixo ou intermédio 1

O Retacrit deve ser administrado em doentes com anemia sintomática (por ex., concentração de hemoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

A dose inicial recomendada é de Retacrit 450 UI/kg (a dose total máxima é de 40 000 UI), administrada por via subcutânea uma vez por semana e com, pelo menos, 5 dias de intervalo entre doses.

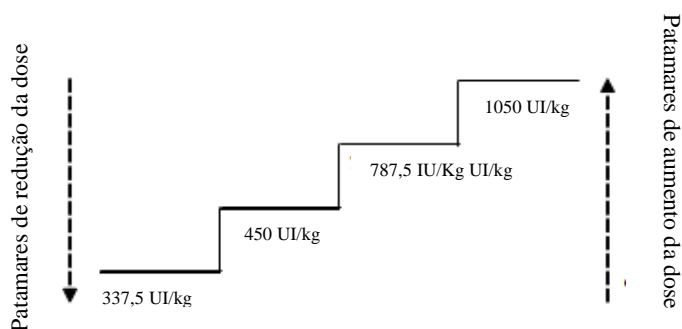
Devem ser efetuados ajustes de dose apropriados de modo a manter as concentrações de hemoglobina no intervalo alvo de 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l). Recomenda-se que a resposta eritroide inicial seja avaliada de 8 a 12 semanas após o início do tratamento. Devem ser realizados aumentos e diminuições escalonados da dose (ver o esquema abaixo). Deve ser evitada uma concentração de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Aumento da dose

A dose não deve ser aumentada acima do máximo de 1 050 UI/kg (dose total de 80 000 UI) por semana. Se o doente deixar de apresentar resposta ou se a concentração de hemoglobina diminuir ≥ 1 g/dl após redução da dose, a dose deverá ser aumentada um patamar de dosagem. Deverá decorrer um mínimo de 4 semanas entre os aumentos da dose.

Manutenção e diminuição da dose

A epoetina zeta deverá ser suspensa quando a concentração de hemoglobina exceder 12 g/dl (7,5 mmol/l). Assim que o nível de hemoglobina for < 11 g/dl, a dose pode ser reiniciada no mesmo patamar de dosagem ou num patamar de dosagem inferior com base no critério do médico. Caso se observe um aumento rápido da hemoglobina (> 2 g/dl ao longo de 4 semanas) deverá considerar-se diminuir a dose um patamar de dosagem.



Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, o sexo e as comorbilidades, sendo necessária uma avaliação médica do estado clínico e da condição de cada doente.

População pediátrica

Tratamento da anemia sintomática em doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise

Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, o sexo e as comorbilidades, sendo necessária uma avaliação médico estado clínico e da condição de cada doente.

Em doentes pediátricos, o intervalo da concentração de hemoglobina recomendado situa-se entre 9,5 g/dl a 11 g/dl (5,9 mmol/l a 6,8 mmol/l). Retacrit deve ser administrado a fim de aumentar a hemoglobina para valores não superiores a 11 g/dl (6,8 mmol/l). Deve ser evitado um aumento da hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) ao longo de um período de quatro semanas. Caso isto ocorra, deve ser efetuado um ajuste posológico apropriado.

Os doentes devem ser monitorizados de perto para garantir que é utilizada a dose mais baixa aprovada de Retacrit para proporcionar um controlo adequado da anemia e dos sintomas da anemia.

O tratamento com Retacrit divide-se em duas fases – fase de correção e fase de manutenção.

Em doentes pediátricos em hemodiálise, nos quais o acesso intravenoso está rapidamente acessível, é preferível efetuar a administração por via intravenosa.

Fase de correção

A dose inicial é de 50 UI/kg por via intravenosa, 3 vezes por semana.

Se necessário, a dose deve ser aumentada ou reduzida em 25 UI/kg (3 vezes por semana) até o intervalo da concentração de hemoglobina pretendido entre 9,5 g/dl a 11 g/dl (5,9 mmol/l a 6,8 mmol/l) ser atingido (isto deve ser efetuado em intervalos de, pelo menos, quatro semanas).

Fase de manutenção

Deve ser efetuado um ajuste apropriado da dose para manter os valores da hemoglobina dentro do intervalo de concentração desejado entre 9,5 g/dl a 11 g/dl (5,9 mmol/l a 6,8 mmol/l).

Geralmente, as crianças com peso inferior a 30 kg requerem doses de manutenção superiores às de crianças com peso superior a 30 kg ou adultos. As seguintes doses de manutenção foram observadas em estudos clínicos após 6 meses de tratamento.

	Dose (UI/kg administrada 3 vezes por semana)	
Peso (kg)	Mediana	Dose de manutenção habitual
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Os doentes pediátricos com hemoglobina inicial muito baixa (< 6,8 g/dl ou < 4,25 mmol/l) podem requerer doses de manutenção superiores do que os doentes com níveis iniciais de hemoglobina mais elevados (> 6,8 g/dl ou > 4,25 mmol/l).

Anemia em doentes com insuficiência renal crónica antes de iniciar a diálise ou a fazer diálise peritoneal

A segurança e eficácia de Retacrit em doentes com insuficiência renal crónica com anemia, antes do início da diálise ou em diálise peritoneal não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis para a utilização subcutânea de epoetina alfa nestas populações estão descritos na secção 5.1, embora não possa ser efetuada nenhuma recomendação sobre a posologia.

Tratamento de doentes pediátricos com anemia induzida por quimioterapia

A segurança e eficácia da epoetina alfa em doentes pediátricos a receber quimioterapia não foram estabelecidas (ver secção 5.1).

Tratamento de doentes cirúrgicos pediátricos em programa de pré-doação autóloga

A segurança e eficácia da epoetina alfa em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Tratamento de doentes pediátricos sujeitos a cirurgia eletiva ortopédica major

A segurança e eficácia da epoetina alfa em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento.

Antes da utilização, deixar a seringa de Retacrit em repouso até atingir a temperatura ambiente. Isto demora, geralmente, entre 15 e 30 minutos.

Tratamento da anemia sintomática em doentes adultos com insuficiência renal crónica

Em doentes com insuficiência renal crónica quando está habitualmente acessível um acesso intravenoso (doentes em hemodiálise), é preferível efetuar a administração de Retacrit por via intravenosa.

Quando o acesso intravenoso não está acessível de imediato (doentes que não estão ainda em diálise e doentes a fazer diálise peritoneal), Retacrit pode ser administrado por injeção subcutânea.

Tratamento de doentes adultos com anemia induzida por quimioterapia

Retacrit deve ser administrado por injeção subcutânea.

Tratamento de doentes cirúrgicos adultos em programas de pré-doação autóloga

Retacrit deve ser administrado por via intravenosa.

Tratamento de doentes adultos que vão ser sujeitos a cirurgia eletiva ortopédica major

Retacrit deve ser administrado através de injeção subcutânea.

Tratamento de doentes adultos com SMD de risco baixo ou intermédio 1

Retacrit deve ser administrado por injeção subcutânea.

Tratamento da anemia sintomática em doentes pediátricos com insuficiência renal crónica em hemodiálise

Nos doentes pediátricos com insuficiência renal crónica quando está habitualmente disponível um acesso intravenoso (doentes em hemodiálise), é preferível a administração de Retacrit por via intravenosa.

Administração intravenosa

A dose deve ser administrada durante, pelo menos, um a cinco minutos, dependendo da dose total. Em doentes submetidos a hemodiálise, a injeção pode ser administrada em bolus durante a sessão de diálise, através de um acesso venoso adequado na linha de diálise. Em alternativa, a injeção pode ser administrada no final da sessão de diálise utilizando a agulha da fístula, seguida de lavagem com 10 ml de solução salina isotónica para assegurar a difusão satisfatória do medicamento para a circulação (ver Posologia, **Doentes adultos em hemodiálise**).

Para os doentes que reagem ao tratamento com sintomas de tipo gripal é preferível uma administração mais lenta (ver secção 4.8).

Não administrar Retacrit por perfusão intravenosa ou misturado com outras soluções de medicamentos (ver secção 6.6 para mais informação).

Administração subcutânea

Geralmente, não se deve exceder o volume máximo de 1 ml por local de injeção. No caso de volumes superiores, é necessário escolher mais do que um local para efetuar a injeção.

As injeções são administradas nos membros ou na parede abdominal anterior.

Nos casos em que o médico considere que o doente ou o prestador de cuidados pode administrar, por si próprio, Retacrit por via subcutânea de forma segura e eficaz, devem ser fornecidas indicações adequadas quanto à posologia e administração.

Tal como com todos os outros medicamentos injetáveis, deve verificar-se que não existem partículas na solução ou alteração da cor.

As “Instruções sobre como injetar Retacrit a si próprio” podem ser encontradas no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Os doentes que desenvolvem Aplasia Eritroide Pura (AEP) após tratamento com qualquer eritropoetina não devem receber Retacrit ou qualquer outra eritropoetina (ver secção 4.4)

ro

Hipertensão descontrolada.

Todas as contraindicações associadas a programas de pré-doação autóloga de sangue devem ser respeitadas em doentes a receber Retacrit.

A utilização de Retacrit em doentes com cirurgia eletiva ortopédica major e que não estão a participar num programa de pré-doação autóloga de sangue está contraindicada em doentes com doença coronária grave, doença arterial periférica, doença da artéria carótida ou doença vascular cerebral, incluindo doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio recente ou acidente vascular cerebral.

Doentes cirúrgicos que, por qualquer razão, não podem receber profilaxia antitrombótica adequada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Informações gerais

Em todos os doentes a receber epoetina zeta, a tensão arterial deve ser monitorizada de perto e controlada, conforme necessário. A epoetina zeta deve ser utilizada com precaução na presença de hipertensão não tratada, inadequadamente tratada ou dificilmente controlável. Pode ser necessário adicionar ou aumentar o tratamento anti-hipertensivo. Se a tensão arterial não puder ser controlada, o tratamento com epoetina zeta deve ser interrompido.

Durante o tratamento com epoetina zeta, em doentes com tensão arterial previamente normal ou baixa, também ocorreram crises hipertensivas com encefalopatia e convulsões, com necessidade de atenção imediata de um médico e de cuidados médicos intensivos. Deve ser dada atenção particular a cefaleias súbitas e penetrantes do tipo enxaqueca como possível sinal de alarme (ver secção 4.8).

A epoetina zeta deve ser usada com precaução em doentes com epilepsia, história de convulsões ou condições médicas associadas a uma predisposição para atividade convulsiva, tais como infeções do SNC e metástases cerebrais.

A epoetina zeta deve ser usada com precaução em doentes com insuficiência hepática crónica. A segurança da epoetina zeta não foi estabelecida em doentes com disfunção hepática.

Tem sido observada uma incidência aumentada de acontecimentos vasculares trombóticos (AVT) em doentes a receber AEE (ver secção 4.8). Estes incluem trombose venosa e arterial e embolismo (incluindo alguns casos fatais), tais como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose retiniana e enfarte do miocárdio. Adicionalmente, têm sido notificados acidentes vasculares cerebrais (incluindo enfarte cerebral, hemorragia cerebral e ataques isquémicos transitórios).

O risco notificado destes AVT deve ser cuidadosamente ponderado em relação aos benefícios associados ao tratamento com epoetina zeta, em particular em doentes com fatores de risco preexistentes para AVT, incluindo obesidade e antecedentes de AVT (p. ex., trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral).

Em todos os doentes, os níveis de hemoglobina devem ser cuidadosamente monitorizados devido ao potencial aumento de risco de acontecimentos tromboembólicos e resultados fatais quando os doentes são tratados com níveis de hemoglobina acima do intervalo da concentração adequado à indicação de utilização.

Durante o tratamento com epoetina zeta, pode ocorrer um aumento moderado do número de plaquetas, dentro dos valores normais, dependente da dose. Este efeito regride com o tratamento. Além disso, tem sido notificada trombocitemia acima do intervalo normal. Recomenda-se a monitorização regular do número de plaquetas nas primeiras 8 semanas de tratamento.

Todas as outras causas de anemia (deficiência em ferro, ácido fólico ou vitamina B₁₂, intoxicação por alumínio, infeção ou inflamação, perda sanguínea, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem) devem ser avaliadas e tratadas antes de iniciar a terapêutica com epoetina zeta e no momento da decisão de aumento da dose. Na maioria dos casos, observa-se diminuição dos valores da ferritina sérica em simultâneo com o aumento do hematócrito. Para garantir uma resposta ótima à epoetina zeta, devem garantir-se níveis de ferro adequados e deve ser administrado suplemento de ferro, se necessário (ver secção 4.2):

- Nos doentes com insuficiência renal crónica, recomenda-se um suplemento de ferro (200 a 300 mg/dia de ferro elementar, por via oral, nos adultos e 100 a 200 mg/dia, por via oral, nos doentes pediátricos), se os níveis séricos de ferritina forem inferiores a 100 ng/ml.
- Nos doentes oncológicos, recomenda-se um suplemento de ferro (200 a 300 mg/dia de ferro elementar, por via oral), se a saturação da transferrina for inferior a 20%.
- Nos doentes em programas de pré-doação autóloga, deve administrar-se um suplemento de ferro (200 mg/dia ferro elementar, por via oral) deve ser administrado várias semanas antes de iniciar o pré-depósito autólogo, de modo a se alcançarem reservas elevadas de ferro antes de iniciar a terapêutica com epoetina zeta e ao longo da terapêutica com epoetina zeta.
- Nos doentes que vão ser submetidos a cirurgia eletiva ortopédica major, deve administrar-se um suplemento de ferro (200 mg/dia de ferro elementar, por via oral) deve ser administrado ao longo da terapêutica com epoetina zeta. Se possível, o suplemento de ferro deve ser iniciado antes de iniciar a terapêutica com epoetina zeta de modo a se atingirem níveis adequados de reservas de ferro.

Muito raramente, foi observado o desenvolvimento ou a exacerbação de porfiria em doentes tratados com epoetina zeta. A epoetina zeta deve ser utilizada com precaução em doentes com porfiria.

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com o tratamento com epoetina. Foram observados casos mais graves com epoetinas de ação prolongada.

Aquando da prescrição, os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à existência de reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Retacrit deve ser imediatamente retirado e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Caso o doente tenha desenvolvido uma reação cutânea grave, tal como SSJ ou NET, devido à utilização de Retacrit, o tratamento com Retacrit não deve ser reiniciado nesse doente em qualquer circunstância.

Os doentes só devem trocar de AEE sob supervisão apropriada.

Aplasia eritroide pura (AEP)

Foi notificada aplasia eritroide pura (AEP) mediada por anticorpos após meses a anos de tratamento com epoetinas. Têm sido notificados casos em doentes com hepatite C tratados com interferão e ribavirina, em utilização concomitante com AEEs. A epoetina zeta não está aprovada no controlo da anemia associada à hepatite C.

Em doentes que evidenciem uma perda súbita de eficácia, caracterizada por uma redução na hemoglobina (1 a 2 g/dl por mês) com uma necessidade aumentada de transfusões, deve efetuar-se uma contagem de reticulócitos e investigar causas típicas de ausência de resposta (por ex., deficiência em ferro, ácido fólico ou vitamina B₁₂, intoxicação por alumínio, infeção ou inflamação, perda sanguínea, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem).

Uma diminuição paradoxal da hemoglobina e o desenvolvimento de anemia grave associada a uma redução da contagem de reticulócitos deve levar à interrupção imediata do tratamento com epoetina zeta e à realização de testes com anticorpos anti-eripoetina. Deve igualmente ser considerada a realização de um mielograma para o diagnóstico de AEP.

Não deve ser iniciado nenhuma outrotratamento com AEE devido ao risco de reação cruzada.

Tratamento da anemia sintomática em doentes adultos e pediátricos com insuficiência renal crónica

Os doentes com insuficiência renal crónica tratados com epoetina zeta devem medir os valores da hemoglobina de forma regular até se atingirem um valor estável e, posteriormente, de forma periódica.

Em doentes com insuficiência renal crónica, a taxa de aumento em hemoglobina deverá ser de aproximadamente 1 g/dl (0,62 mmol/l) por mês e não deverá exceder 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mês para minimizar o risco de agravamento da hipertensão.

Em doentes com insuficiência renal crónica, a concentração da hemoglobina de manutenção não deve exceder o limite superior do intervalo da concentração de hemoglobina, tal como recomendado na secção 4.2. Em ensaios clínicos, observou-se um aumento do risco de morte e de acontecimentos cardiovasculares graves quando foram administrados AEE para alcançar uma concentração de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ensaio clínicos controlados não demonstraram benefícios significativos atribuíveis à administração de epoetinas quando a concentração de hemoglobina aumenta para além do nível necessário para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Deve proceder-se com precaução com o aumento gradual das doses de Retacrit em doentes com insuficiência renal crónica, uma vez que doses cumulativas elevadas de epoetina podem estar

associadas a um aumento do risco de mortalidade, acontecimentos cardiovasculares e cerebrovasculares graves. Em doentes com uma resposta fraca da hemoglobina às epoetinas, devem ser consideradas explicações alternativas para a fraca resposta (ver secções 4.2 e 5.1).

Os doentes com insuficiência renal crónica tratados com Retacrit por via subcutânea devem ser monitorizados regularmente quanto à perda de eficácia, definida como ausência ou diminuição da resposta ao tratamento com epoetina zeta nos doentes que responderam anteriormente a esta terapêutica. Isto caracteriza-se por uma diminuição constante dos níveis de hemoglobina, apesar do aumento da dose de epoetina zeta (ver secção 4.8).

Alguns doentes com intervalos de dosagem mais alargados (superiores a uma vez por semana) de epoetina zeta podem não manter níveis adequados de hemoglobina (ver secção 5.1) e podem necessitar um aumento na dose de epoetina zeta. Os níveis de hemoglobina devem ser monitorizados regularmente.

Ocorreram casos de trombose do *shunt* em doentes em hemodiálise, especialmente em doentes com tendência para hipotensão ou com complicações da fístula arteriovenosa (por ex., estenoses, aneurismas, etc.). Nestes doentes recomenda-se a revisão precoce do *shunt* e profilaxia trombótica através da administração de ácido acetilsalicílico, por exemplo.

Têm sido observados casos isolados de hipercaliemia, embora sem causalidade estabelecida. Os eletrólitos séricos deverão ser monitorizados nos doentes com insuficiência renal crónica. Perante um nível de potássio sérico de elevado ou crescente, para além do tratamento adequado da hipercaliemia, deve considerar-se suspender a administração de epoetina zeta até o nível sérico de potássio ter sido corrigido.

Durante o tratamento com epoetina zeta, é frequentemente necessário um aumento da dose de heparina, durante a hemodiálise, em resultado da elevação dos valores do hematócrito. É possível que ocorra oclusão no sistema de diálise se a heparinização não for adequada.

Com base na informação disponível até à data, a correção da anemia com epoetina zeta em doentes adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise não acelera a velocidade de progressão da insuficiência renal.

Tratamento de doentes com anemia induzida por quimioterapia

Os doentes oncológicos tratados com epoetina zeta devem medir os valores da hemoglobina de forma regular até se atingir um valor estável e, posteriormente, de forma periódica.

As epoetinas são fatores de crescimento que estimulam primariamente a produção de eritrócitos. Pode existir expressão de recetores da eritropoetina na superfície de diversas células tumorais. Tal como para todos os outros fatores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento tumoral.

O papel dos AEE na progressão tumoral ou na redução da sobrevivência livre de progressão não pode ser excluído. Em ensaios clínicos controlados, a utilização de epoetina zeta e de outros AEE tem sido associada a uma diminuição do controlo tumoral locorregional ou a uma diminuição da sobrevivência global:

- diminuição do controlo locorregional em doentes com cancro avançado da cabeça e do pescoço submetidos a radioterapia quando administrados para atingir um nível de concentração de hemoglobina superior a 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- diminuição da sobrevivência global e aumento das mortes atribuídas à progressão da doença aos 4 meses em doentes com cancro da mama metastizado em quimioterapia quando administrados para atingir um nível de concentração de hemoglobina de 12 a 14 g/dl (7,5 mmol/l a 8,7 mmol/l),

- aumento do risco de morte quando administrado para atingir um nível de concentração de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna ativa que não estejam a ser submetidos nem a quimioterapia nem a radioterapia. Os AEE não estão indicados no tratamento desta população de doentes,
- numa análise primária, observou-se um aumento de 9% no risco de progressão da doença ou morte no grupo de tratamento de referência com epoetina zeta e um aumento de 15% no risco, que não pode ser estatisticamente excluído, nos doentes com cancro da mama metastático a receber quimioterapia, quando administrada para alcançar um intervalo de concentrações de hemoglobina de 10 a 12g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l).

Em virtude do acima referido, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser a opção preferida no tratamento da anemia nos doentes com cancro. A decisão de administração do tratamento com eritropoietinas recombinantes deverá basear-se numa avaliação do benefício-risco com a participação do doente individual, em relação ao qual deverá ser considerado o contexto clínico específico. Os fatores a considerar nesta avaliação deverão incluir o tipo de tumor e o seu estadió, o grau de anemia, a expectativa de sobrevivência, o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Em doentes oncológicos em quimioterapia, deve considerar-se o intervalo de 2 a 3 semanas entre a administração do AEE e o surgimento de eritrócitos induzidos pela eritropoetina, quando se avalia se o tratamento com epoetina zeta é adequado (doentes em risco de receberem transfusões).

Doentes submetidos a cirurgia em programas de pré-doação autóloga

Devem ser respeitadas todas as advertências e precauções especiais associadas aos programas de pré-doação autóloga, especialmente a substituição de volume de rotina.

Doentes que vão ser submetidos a cirurgia ortopédica eletiva major

Devem ser sempre utilizadas as boas práticas de controlo sanguíneo no contexto pericirúrgico.

Os doentes que vão ser submetidos a cirurgia ortopédica eletiva major devem receber profilaxia adequada com anticoagulantes, pois podem ocorrer eventos tromboembólicos e vasculares em doentes cirúrgicos, especialmente os que apresentam doença cardiovascular. Para além disto, também deverá ser observada precaução especial em doentes predispostos para o desenvolvimento de trombose venosa profunda (DVTs). Não se pode também excluir a possibilidade de que o tratamento com epoetina zeta, em doentes com um nível de hemoglobina > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), se associe a um aumento de risco de eventos trombóticos e vasculares pós-operatórios. A epoetina zeta não deverá, portanto, ser utilizada em doentes com valores de hemoglobina > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Excipientes

Este medicamento contém fenilalanina, que pode ser prejudicial para indivíduos com fenilcetonúria.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existem provas que indiquem que o tratamento com epoetina zeta altere o metabolismo de outros medicamentos.

Os medicamentos que diminuem a eritropoiese podem diminuir a resposta à epoetina zeta.

Uma vez que a ciclosporina se liga aos eritrócitos, existe potencial para interações medicamentosas. Se a epoetina zeta for administrada concomitantemente com a ciclosporina, os níveis séricos da

ciclosporina devem ser monitorizados e a dose ciclosporina ajustada à medida que o hematócrito aumenta.

Não existe evidência que indique uma interação entre a epoetina zeta e G-CSF ou GM-CSF em relação à diferenciação hematológica ou proliferação *in vitro* de tecido tumoral obtido por biopsia.

Em doentes adultos do sexo feminino com cancro da mama metastático, a coadministração subcutânea de 40 000 UI/ml de epoetina alfa com 6 mg/kg de trastuzumab não teve qualquer efeito na farmacocinética do trastuzumab.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de epoetina zeta em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Por conseguinte, deve utilizar-se a epoetina zeta durante a gravidez apenas se o benefício potencial compensar o risco potencial para o feto. A utilização de epoetina zeta não é recomendada em doentes cirúrgicas grávidas a participar numa pré-doação autóloga de sangue.

Amamentação

Desconhece-se se a epoetina zeta exógena é excretada no leite humano. A epoetina zeta deve ser utilizada com precaução nas mulheres a amamentar. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Retacrit tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

A utilização de epoetina zeta não é recomendada em doentes cirúrgicas a amamentar a participar num programa de pré-doação autóloga de sangue.

Fertilidade

Não existem estudos que avaliem os potenciais efeitos da epoetina zeta na fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos acerca dos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os efeitos de Retacrit sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa medicamentosa mais frequente durante o tratamento com epoetina alfa é um aumento, dependente da dose, da tensão arterial ou agravamento de hipertensão arterial já existente. Deve ser efetuada a monitorização da tensão arterial, em particular no início da terapêutica (ver secção 4.4).

As reações adversas medicamentosas observadas com mais frequência em ensaios clínicos de epoetina alfa são diarreia, náuseas, vômitos, pirexia e cefaleias. Poderão ocorrer sintomas do tipo gripal, especialmente no início do tratamento.

Foi notificada congestão do trato respiratório, que inclui eventos de congestão do trato respiratório superior, congestão nasal e nasofaringite em estudos com intervalo de dosagem alargada em doentes adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise.

Foi observado um aumento de acontecimentos vasculares trombóticos (AVT) em doentes a receber AEE (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

De um total de 3.417 indivíduos em 25 estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo ou com cuidados padrão, avaliou-se o perfil de segurança global da epoetina alfa em 2 094 indivíduos anémicos. Foram incluídos 228 indivíduos com insuficiência renal crónica tratados com epoetina alfa em 4 estudos na insuficiência renal crónica (2 estudos em pré-diálise [N = 131 indivíduos com insuficiência renal crónica expostos] e 2 a fazerem diálise [N = 97 indivíduos com insuficiência renal crónica expostos]); 1.404 indivíduos com cancro expostos em 16 estudos de anemia devido a quimioterapia; 147 indivíduos expostos em 2 estudos de doação de sangue autólogo; 213 indivíduos expostos num estudo durante o período pericirúrgico, e 102 indivíduos expostos em 2 estudos de síndromes mielodisplásicas. As reações adversas notificadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com epoetina alfa nestes ensaios estão apresentadas na tabela abaixo.

Estimativa de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classe de sistemas de órgãos MedDRA (CSO)	Reação Adversa (Nível de termo preferencial)	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Aplasia eritrocitária pura ³ Trombocitose	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercalemia ¹	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade ³	Pouco frequentes
	Reação anafilática ³	Raro
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Frequentes
	Convulsões	Pouco frequentes
Vasculopatias	Hipertensão, trombose arterial e venosa ²	Frequentes
	Crise hipertensivas ³	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Frequentes
	Congestão do trato respiratório	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia, náusea, vômito	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupções cutâneas	Frequentes
	Urticária ³	Pouco frequentes
	Edema Angioneurótico ³	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, dor óssea, mialgia, dor nas extremidades	Frequentes
Afeções congénitas, familiares e genéticas	Porfíria aguda ³	Raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequentes
	Arrepios, sintomas do tipo gripal, reação no local de injeção, edema periférico	Frequentes
	Ineficácia do farmaco ³	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Anticorpo anti-eritropoetina	Raros

¹ Frequente em diálises

² Inclui acontecimentos arteriais e venosos, fatais e não fatais, tais como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose da retina, trombose arterial (incluindo enfarte do miocárdio), acidente cerebrovascular (incluindo enfarte cerebral e hemorragia cerebral), ataque isquémico transitório e trombose de *shunt* (incluindo o equipamento de diálise) e trombose de *shunt* em aneurisma arteriovenoso.

³ Referidas na subsecção abaixo e/ou na secção 4.4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo casos de erupção cutânea (incluindo urticária), reações anafiláticas e edema angioneurótico (ver secção 4.4).

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ser fatais, ou potencialmente fatais, em associação com o tratamento com epoetina (ver secção 4.4).

Durante o tratamento com epoetina zeta, em doentes com tensão arterial previamente normal ou baixa, também ocorreram crises hipertensivas com encefalopatia e convulsões, com necessidade de atenção imediata de um médico e de cuidados médicos intensivos. Deve ser dada atenção particular a cefaleias súbitas e penetrantes do tipo enxaqueca como possível sinal de alarme (ver secção 4.4).

Foi reportada muito raramente aplasia eritroide pura mediada por anticorpos em <1/10 000 casos por doente-ano após meses a anos de tratamento com epoetinas (ver secção 4.4). Foram notificados mais casos com a administração por via subcutânea (SC) em comparação com a via IV.

Doentes adultos com SMD de risco baixo ou intermédio 1

No estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, 4 (4,7%) participantes tiveram EVT (morte súbita, acidente vascular cerebral isquémico, embolia e flebite). Todos os EVT ocorreram no grupo da epoetina alfa e durante as primeiras 24 semanas do estudo. Três EVT foram confirmados e no caso restante (morte súbita), o acontecimento tromboembólico não foi confirmado. Dois participantes tinham fatores de risco significativos (fibrilação auricular, insuficiência cardíaca e tromboflebite).

População pediátrica com insuficiência renal crónica em hemodiálise

A exposição de doentes pediátricos com insuficiência renal crónica em hemodiálise proveniente de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização é limitada. Nesta população, não foram notificadas reações adversas específicas da população pediátrica para além das mencionadas anteriormente na tabela anterior, bem como nenhuma que não fosse consistente com a doença subjacente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A margem terapêutica da eritropoetina é muito larga. A sobredosagem de eritropoetina pode produzir efeitos que são prolongamentos dos efeitos farmacológicos da hormona. Pode efetuar-se a flebotomia

se ocorrerem valores da hemoglobina excessivamente altos. Deve ser fornecido cuidado de apoio adicional conforme for necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outras preparações antianémicas, eritropoetina Código ATC: B03XA01

Retacrit é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Mecanismo de ação

A eritropoetina (EPO) é uma hormona glicoproteica produzida principalmente pelos rins em resposta à hipoxia e é o regulador chave da produção de eritrócitos. A EPO está envolvida em todas as fases do desenvolvimento eritroide e tem o seu principal efeito ao nível dos precursores eritroides. Após a EPO se ter ligado ao seu recetor na superfície celular, ativa as vias de transdução de sinal que interferem com a apoptose e estimula a proliferação de células eritroides. A EPO humana recombinante (epoetina zeta), expressada em células de ovário de hamster chinês, tem uma sequência de 165 aminoácidos idêntica à da EPO urinária humana; as 2 são indistinguíveis com base em ensaios funcionais. O peso molecular aparente da eritropoietina é de 32 000 a 40 000 dalton.

A eritropoietina é um fator de crescimento que estimula principalmente a produção de eritrócitos. Os recetores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de diversas células tumorais.

Efeitos farmacodinâmicos

Voluntários saudáveis

Após doses únicas (20 000 UI a 160 000 UI por via subcutânea) de epoetina alfa, foi observada uma resposta dependente da dose para os marcadores de farmacodinâmica investigados, incluindo: reticulócitos, eritrócitos e hemoglobina. Foi observado um perfil de concentração-tempo definido para as alterações percentuais de reticulócitos, apresentando um pico e regresso ao valor basal. Foi observado um perfil menos definido para os eritrócitos e a hemoglobina. No geral, todos os marcadores de farmacodinâmica aumentaram de forma linear com a dose, alcançando uma resposta máxima com os níveis de dose mais elevados.

Estudos farmacodinâmicos adicionais investigaram 40 000 UI uma vez por semana *versus* 150 UI/kg 3 vezes por semana. Apesar das diferenças nos perfis concentração-tempo, a resposta farmacodinâmica (tal como medida pelas alterações nas percentagens de reticulócitos, hemoglobina e eritrócitos totais) foi semelhante entre estes regimes. Estudos adicionais compararam o regime de 40 000 UI uma vez por semana de epoetina alfa com dose quinzenais variando entre 80 000 UI e 120 000 UI por via subcutânea. Em geral, com base nos resultados destes estudos farmacodinâmicos em participantes saudáveis, o regime posológico de 40 000 UI uma vez por semana parece ser mais eficiente em termos de produção de eritrócitos do que os regimes quinzenais, apesar de uma similaridade observada na produção de reticulócitos nos regimes uma vez por semana e quinzenais.

Insuficiência renal crónica

A epoetina alfa demonstrou estimular a eritropoiese em doentes anémicos com insuficiência renal crónica, incluindo doentes em diálise e pré-diálise. A primeira evidência de uma resposta à epoetina alfa é um aumento na contagem de reticulócitos no prazo de 10 dias, seguido de aumentos na contagem de eritrócitos, na hemoglobina e no hematócrito, normalmente, no prazo de 2 a 6 semanas. A resposta da hemoglobina varia de doente para doente e poderá ser afetada pelas reservas de ferro e a presença de condições médicas concomitantes.

Anemia induzida por quimioterapia

A epoetina alfa administrada 3 vezes por semana ou uma vez por semana demonstrou aumentar a hemoglobina e diminuir a necessidade de transfusões após o primeiro mês de terapêutica em doentes oncológicos com anemia a receber quimioterapia.

Num estudo que comparou os regimes posológicos de 150 UI/kg, 3 vezes por semana, e de 40 000 UI, uma vez por semana, em indivíduos saudáveis e em doentes oncológicos com anemia, os perfis de tempo das alterações percentuais de reticulócitos, hemoglobina e eritrócitos totais foram semelhantes entre os dois regimes posológicos, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes oncológicos com anemia. As AUC dos respetivos parâmetros farmacodinâmicos foram semelhantes entre os regimes posológicos de 150 UI/kg 3 vezes por semana, e de 40 000 UI, uma vez por semana, nos indivíduos saudáveis e também nos indivíduos oncológicos com anemia.

Doentes cirúrgicos adultos num programa de pré-doação autóloga

Foi demonstrado que a epoetina alfa estimula a produção de eritrócitos de modo a aumentar a recolha de sangue autólogo, e limitar o declínio da hemoglobina em doentes adultos que vão ser submetidos a cirurgia eletiva major para os quais não se espera que efetuem um pré-depósito de acordo com as suas necessidades totais de sangue no perioperatório. Os maiores efeitos são observados em doentes com hemoglobina baixa (≤ 13 g/dl; 8,1 mmol/l).

Tratamento de doentes adultos que vão ser submetidos a cirurgia ortopédica eletiva major

Em doentes que vão ser submetidos a cirurgia ortopédica eletiva major com um valor de hemoglobina pré-tratamento >10 g/dl e ≤ 13 g/dl, a epoetina alfa demonstrou diminuir o risco de transfusões alogénicas e acelerar a recuperação eritroide (aumento dos níveis de hemoglobina, dos níveis do hematócrito e das contagens de reticulócitos).

Eficácia e segurança clínicas

Insuficiência renal crónica

A epoetina alfa tem sido estudada em ensaios clínicos em doentes adultos anémicos com insuficiência renal crónica, incluindo doentes em hemodiálise e pré-diálise, para o tratamento da anemia e manutenção do hematócrito dentro do intervalo de concentrações desejado de 30% a 36%.

Em ensaios clínicos, aproximadamente 95% de todos os doentes responderam com um aumento clinicamente significativo do hematócrito com doses iniciais de 50 a 150 UI/kg três vezes por semana. Após aproximadamente dois meses de terapêutica, virtualmente todos os doentes eram independentes de transfusões. Assim que o valor desejado de hematócrito era atingido, a dose de manutenção era individualizada para cada doente.

Nos três maiores ensaios clínicos realizados em doentes adultos em diálise, a mediana da dose de manutenção necessária para manter o hematócrito entre 30% e 36% foi de, aproximadamente, 75 UI/kg, administrada 3 vezes por semana.

Num estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo, de qualidade de vida, realizado em doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise, foi demonstrada uma melhoria clínica e estatisticamente significativa em doentes tratados com epoetina alfa comparativamente ao grupo do placebo quando se mediu a fadiga, sintomas físicos, relações e depressão (Questionário de Doença Renal) após seis meses de terapêutica. Os doentes do grupo tratado com epoetina alfa foram também incluídos num estudo de extensão em regime aberto que demonstrou melhorias na qualidade de vida que se mantiveram durante 12 meses adicionais.

Doentes adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise

Em ensaios clínicos realizados em doentes com insuficiência renal crónica não sujeitos a diálise tratados com epoetina alfa, a duração média do tratamento foi de quase 5 meses. Estes doentes responderam ao tratamento com epoetina alfa de uma forma semelhante à observada nos doentes sujeitos a diálise. Os doentes com insuficiência renal crónica não sujeitos a diálise demonstraram um aumento do hematócrito dependente da dose e sustentado quando a epoetina alfa foi administrada quer por via intravenosa quer por via subcutânea. Foram observados taxas de aumento do hematócrito similares quando a epoetina alfa foi administrada por qualquer uma das vias. Adicionalmente, as doses de epoetina alfa de 75 a 150 UI/kg por semana demonstraram manter um hematócrito de 36% a 38% por um período até seis meses.

Em 2 estudos com intervalos de dose alargados de epoetina alfa (3 vezes por semana, uma vez por semana, uma vez a cada 2 semanas, e uma vez a cada 4 semanas), alguns doentes com intervalos de dose mais alargados não mantiveram os níveis adequados de hemoglobina e atingiram o critério de hemoglobina definido pelo protocolo para saída do estudo (0% no grupo com administração uma vez por semana, 3,7% no grupo com administração uma vez a cada 2 semanas, e 3,3% no grupo com administração uma vez a cada 4 semanas).

Um estudo prospetivo aleatorizado (CHOIR) avaliou 1.432 doentes anémicos com insuficiência renal crónica não sujeitos a diálise. Os doentes foram incluídos num tratamento com epoetina alfa que visou atingir níveis de manutenção de hemoglobina de 13,5 g/dl (superior ao nível de concentração de hemoglobina recomendado) ou 11,3 g/dl. Ocorreu um evento cardiovascular major (morte, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca congestiva) entre 125 (18%) dos 715 doentes do grupo com níveis de hemoglobina mais elevados em comparação com 97 (14%) de 717 doentes do grupo com níveis de hemoglobina mais baixos (taxa de risco [TR] 1,3, IC 95%: 1,0; 1,7, $p = 0,03$).

Foram realizadas análises post-hoc agrupadas de estudos clínicos de AEEs em doentes com insuficiência renal crónica (doentes em diálise, que não estão em diálise, diabéticos e não-diabéticos). Foi observada uma tendência para o aumento das estimativas de risco para a mortalidade por todas as causas, acontecimentos cardiovasculares e cerebrovasculares associados a doses cumulativas de AEE superiores independentes do estado de diabetes ou diálise observado (ver secção 4.2 e 4.4).

Tratamento de doentes com anemia induzida por quimioterapia

A epoetina alfa foi estudada em ensaios clínicos em doentes adultos oncológicos anémicos com tumores linfóides e sólidos, e em doentes a tomar vários regimes de quimioterapia, incluindo regimes com e sem platina. Nestes ensaios, a epoetina alfa administrada 3 vezes por semana ou uma vez por semana, demonstrou aumentar a hemoglobina e diminuir as necessidades de transfusão após o primeiro mês de tratamento em doentes oncológicos com anemia. Em alguns estudos, a fase de dupla ocultação foi seguida de uma fase aberta, durante a qual todos os doentes receberam epoetina alfa, tendo-se observado a manutenção do efeito.

A evidência disponível sugere que os doentes com tumores malignos hematológicos e tumores sólidos respondem de forma equivalente ao tratamento com epoetina alfa, e que os doentes com ou sem infiltração tumoral da medula óssea respondem de forma equivalente ao tratamento com epoetina alfa. Foi demonstrada uma intensidade de quimioterapia comparável nos grupos de epoetina alfa e de placebo em ensaios de quimioterapia, através de uma área sob a curva de neutrófilos versus tempo similar em doentes tratados com epoetina alfa e doentes tratados com placebo, bem como uma proporção similar de doentes em grupos tratados com epoetina alfa e com placebo cuja contagem absoluta de neutrófilos desceu abaixo de 1 000 e 500 células/ μ L.

Num ensaio prospetivo, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, que incluiu 375 doentes anémicos com vários tumores malignos não mieloides em quimioterapia não-platínica, demonstrou-se uma significativa redução dos sintomas relacionados com anemia (ex: fadiga, diminuição da energia e redução da atividade), medidas pelos seguintes instrumentos e escalas: escala geral de Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An), escala da fadiga FACT-An e Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). Dois outros ensaios de menores dimensões, aleatorizados e controlados com placebo, não permitiram demonstrar melhoria significativa nos parâmetros de qualidade de vida nas escalas EORTC-QLQ-C30 ou CLAS, respetivamente.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram avaliadas em cinco grandes estudos controlados envolvendo um total de 2833 doentes, dos quais quatro foram estudos clínicos em dupla ocultação e controlados com placebo e o outro foi um estudo aberto. Os estudos tanto recrutaram doentes a receber tratamento de quimioterapia (dois estudos), como doentes para os quais os agentes estimuladores da eritropoiese não estavam indicados: anemia em doentes oncológicos que não estavam a receber quimioterapia e doentes oncológicos com cancro na cabeça e pescoço a receber radioterapia. O nível de concentração de hemoglobina desejado em dois dos estudos foi >13 g/dl (8,1 mmol/l); nos outros três estudos foi de 12 a 14 g/dl (7,5 a 8,7 mmol/l). No estudo aberto não houve diferenças na sobrevivência global entre os doentes em tratamento com eritropoetina humana recombinante e os doentes controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, as taxas de risco para a sobrevivência global variaram entre 1,25 e 2,47 a favor dos doentes controlo. Estes estudos demonstraram uma mortalidade excessiva inexplicável consistente e estatisticamente significativa, em doentes com anemia associada a vários cancros comuns que receberam eritropoetina humana recombinante comparativamente aos controlos. O resultado da sobrevivência global nos ensaios não podem ser explicados satisfatoriamente devido às diferenças na incidência de trombozes e suas complicações entre os doentes a receber tratamento com eritropoetina humana recombinante e os doentes do grupo controlo.

A análise de dados de doentes foi realizada em mais de 13900 doentes oncológicos (sujeitos a quimioterapia, radioterapia, quimioradioterapia ou não sujeitos a terapêutica) participantes em 53 ensaios clínicos controlados, envolvendo várias epoetinas. A meta-análise dos dados de sobrevivência global resultou numa taxa de risco estimada de 1.06 a favor dos doentes controlo (IC 95%: 1,00; 1,12; 53 ensaios e 13933 doentes) e para os doentes oncológicos submetidos a quimioterapia, a taxa de risco de sobrevivência global foi de 1.04 (IC 95%: 0,97; 1,11; 38 ensaios clínicos e 10 441 doentes). Os dados de meta-análise também indicaram um aumento significativo, permanente, do risco relativo de acontecimentos vasculares trombóticos em doentes oncológicos a receber tratamento com eritropoetina humana recombinante (ver secção 4.4).

Foi realizado um estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico em 2098 mulheres anémicas, com cancro da mama metastático, que receberam quimioterapia em primeira e segunda linha. Este foi um estudo de não-inferioridade desenhado para excluir um aumento de 15% no risco da progressão tumoral ou morte, no grupo de tratamento de referência com epoetina alfa, comparado com o tratamento de referência em isolado. De acordo com a avaliação do investigador quanto à progressão da doença, a sobrevivência livre de progressão (SLP), à data do fecho dos dados clínicos, foi de 7,4 meses em cada grupo (HR 1,09; IC 95%: 0,99; 1,20), indicando que o objetivo do estudo não foi cumprido. O número de doentes que recebeu transfusões sanguíneas foi significativamente menor no grupo de tratamento de referência com epoetina alfa (5,8% versus 11,4%); no entanto, significativamente mais doentes apresentaram eventos vasculares trombóticos no grupo de tratamento de referência com epoetina alfa (2,8% versus 1,4%). Na análise final foram notificadas 1 653 mortes. A mediana da sobrevida global no grupo do tratamento de referência com epoetina alfa foi de 17,8 meses em comparação com 18,0 meses no grupo do tratamento de referência em isolado (HR 1,07, IC 95%: 0,97; 1,18). O tempo para a progressão (TPP) mediano, com base na progressão da doença (PD) determinada pelo investigador, foi de 7,5 meses no grupo do tratamento de referência

com epoetina alfa e de 7,5 meses no grupo do tratamento de referência em isolado (HR 1,099, IC 95%: 0,998; 1,210). O TPP mediano com base na PD determinada pelo investigador foi de 8,0 meses no grupo do tratamento de referência com epoetina alfa e de 8,3 meses no grupo do tratamento de referência em isolado (HR 1,033, IC 95%: 0,924; 1,156).

Programa de pré-doação autóloga

O efeito da epoetina alfa para facilitar a doação autóloga de sangue em doentes com hematócrito baixo ($\leq 39\%$ e sem anemia subjacente devido a deficiência em ferro) que vão ser submetidos a uma cirurgia ortopédica major foi avaliada num estudo controlado por placebo, de dupla-ocultação, realizado em 204 doentes, e num estudo controlado por placebo com ocultação única realizado em 55 doentes.

No estudo de dupla-ocultação, os doentes foram tratados com 600 UI/kg de epoetina alfa ou placebo, por via intravenosa, uma vez por dia, em cada 3 a 4 dias durante o período de 3 semanas (total de 6 doses). Em média, os doentes tratados com epoetina alfa foram capazes de efetuar um pré-depósito de significativamente mais unidades de sangue (4,5 unidades) do que os doentes tratados com placebo (3,0 unidades).

No estudo de ocultação única, os doentes foram tratados com 300 UI/kg ou 600 UI/kg de epoetina alfa ou placebo, por via intravenosa, uma vez por dia, em cada 3 a 4 dias durante 3 semanas (total de 6 doses). Os doentes tratados com epoetina alfa também foram capazes de efetuar um pré-depósito de significativamente mais unidades de sangue (300 UI/kg de epoetina alfa = 4,4 unidades; 600 UI/kg de epoetina alfa = 4,7 unidades) do que os doentes tratados com placebo (2,9 unidades).

O tratamento com epoetina alfa reduziu o risco de exposição ao sangue alogénico em 50% em comparação com doentes que não receberam epoetina alfa.

Cirurgia eletiva ortopédica major

O efeito da epoetina alfa (300 UI/kg ou 100 UI/kg) na exposição à transfusão de sangue alogénicos foi avaliado num ensaio clínico em dupla-ocultação, controlado por placebo, realizado em doentes adultos sem deficiência em ferro que vão ser submetidos a uma cirurgia ortopédica eletiva major à anca ou joelho. A epoetina alfa foi administrada por via subcutânea durante os 10 dias anteriores à cirurgia, no dia da cirurgia e durante quatro dias após a mesma. Os doentes foram estratificados de acordo com o nível inicial de hemoglobina (≤ 10 g/dL, >10 a ≤ 13 g/dL e >13 g/dL).

A dose de 300 UI/kg de epoetina alfa reduziu significativamente o risco de transfusão alogénica em doentes com níveis de hemoglobina pré-tratamento de >10 a ≤ 13 g/dL. A percentagem de doentes que necessitaram de transfusão foi de 16% com 300 UI/kg de epoetina alfa, 23% com 100 UI/kg de epoetina alfa e 45% com placebo.

Um ensaio clínico aberto, de grupos paralelos, realizado em doentes adultos sem deficiência em ferro com níveis de hemoglobina pré-tratamento de ≥ 10 a ≤ 13 g/dL que vão ser submetidos a cirurgia ortopédica major à anca ou joelho, comparou 300 UI/kg de epoetina alfa administrados diariamente, por via subcutânea, durante 10 dias antes da cirurgia, no dia da cirurgia e durante 4 dias após a cirurgia com 600 UI/kg de epoetina alfa, administrados uma vez por semana, por via subcutânea, durante 3 semanas antes da cirurgia e no dia da cirurgia.

Desde o período de pré-tratamento até à pré-cirurgia, o aumento médio de hemoglobina no grupo de 600 UI/kg semanal (1,44 g/dL) foi duas vezes superior ao observado no grupo com 300 UI/kg diários (0,73 g/dL). Os níveis médios de hemoglobina foram similares entre os dois grupos de tratamento ao longo do período pós-cirurgia.

A resposta eritropoiética observada em ambos os grupos de tratamento deu origem a taxas de transfusão similares (16% no grupo com 600 UI/kg semanalmente e 20% no grupo com 300 UI/kg diariamente).

Tratamento de doentes adultos com SMD de risco baixo ou intermédio 1

Um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo avaliou a eficácia e a segurança da epoetina alfa em participantes adultos anémicos com SMD de risco baixo ou intermédio 1.

Os participantes foram estratificados por nível de eritropoetina sérica (EPOs) e exposição a transfusão prévia no momento da seleção. As principais características basais do estrato < 200 mU/ml são apresentadas na tabela abaixo.

Características basais dos participantes com EPOs < 200 mU/ml na Seleção		
	Aleatorizados	
	Epoetina alfa	Placebo
Total (N) ^b	85 ^a	45
EPOs na Seleção < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobina (g/l)		
N	71	39
Média	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediana	94,0	96,0
Intervalo	(71; 109)	(69; 105)
IC 95% da média	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Transfusões prévias		
N	71	39
Sim	31 (43,7%)	17 (43,6%)
Unidades de eritrócitos ≤ 2	16 (51,6%)	9 (52,9%)
Unidades de eritrócitos > 2 e ≤ 4	14 (45,2%)	8 (47,1%)
Unidades de eritrócitos > 4	1 (3,2%)	0
Não	40 (56,3%)	22 (56,4%)
^a um participante não dispunha de dados da EPOs		
^b no estrato ≥ 200 mU/ml existiam 13 participantes no grupo da epoetina alfa e 6 participantes no grupo do placebo		

A resposta eritroide foi definida de acordo com os critérios de 2006 do Grupo de Trabalho Internacional (IWG) como um aumento da hemoglobina ≥1,5 g/dl em relação à linha de base ou uma redução das unidades de eritrócitos transfundidas de um número absoluto de, pelo menos, 4 unidades a cada 8 semanas, em comparação com as 8 semanas anteriores à linha de base, e uma duração da resposta de, pelo menos, 8 semanas.

Durante as primeiras 24 semanas do estudo foi demonstrada resposta eritroide em 27/85 (31,8%) dos participantes do grupo da epoetina alfa em comparação com 2/45 (4,4%) dos participantes no grupo do placebo (p < 0,001). Todos os participantes que apresentaram resposta encontravam-se no estrato com EPOs < 200 mU/ml durante a seleção. Neste estrato, 20/40 (50%) participantes sem transfusões prévias apresentaram resposta eritroide durante as primeiras 24 semanas, em comparação com 7/31 (22,6%) participantes com transfusões prévias (dois participantes com transfusões prévias alcançaram o parâmetro de avaliação primário baseado na redução de unidades de eritrócitos transfundidas de um número absoluto de, pelo menos, 4 unidades a cada 8 semanas, em comparação com as 8 semanas anteriores ao início do estudo).

A mediana do tempo desde o início do estudo até à primeira transfusão foi significativamente superior do ponto de vista estatístico no grupo da epoetina alfa em comparação com o grupo do placebo (49 vs. 37 dias, p = 0,046). Após 4 semanas de tratamento, o tempo até à primeira transfusão foi ainda

superior no grupo da epoetina alfa (142 vs. 50 dias, $p = 0,007$). A percentagem de participantes transfundidos no grupo da epoetina alfa diminuiu de 51,8% nas 8 semanas anteriores à linha de base para 24,7% entre as semanas 16 e 24, em comparação com o grupo do placebo, que apresentou um aumento da taxa de transfusão de 48,9% para 54,1% durante o mesmo período de tempo.

População pediátrica

Insuficiência renal crónica

A epoetina alfa foi avaliada num estudo clínico aberto, não aleatorizado, de intervalo de dose aberto, com duração de 52 semanas, realizado em doentes pediátricos com insuficiência renal crónica sujeitos a hemodiálise. A mediana das idades dos doentes incluídos no estudo foi de 11,6 anos (intervalo de 0,5 a 20,1 anos).

A epoetina alfa foi administrada numa dose de 75 UI/kg/semana, por via intravenosa, dividida em 2 ou 3 doses pós-diálise, titulada em 75 UI/kg/semana em intervalos de 4 semanas (até um máximo de 300 UI/kg/semana), de modo a atingir um aumento de hemoglobina de 1 g/dL/mês. O intervalo desejado de concentrações de hemoglobina foi de 9,6 a 11,2 g/dL. Oitenta e um por cento dos doentes atingiram o nível desejado de concentração de hemoglobina. A mediana do tempo até atingir o valor desejado foi de 11 semanas e a mediana da dose para atingir o valor desejado foi de 150 UI/kg/semana. Dos doentes que atingiram o valor desejado, 90% conseguiram-no com um regime posológico de 3 vezes por semana.

Após 52 semanas, 57% dos doentes permaneceu no estudo recebendo uma dose mediana de 200 UI/kg/semana.

Os dados clínicos relativos à administração subcutânea em crianças são limitados. Em 5 pequenos estudos, abertos, não controlados (o número de doentes variou de 9-22, N total =72), a epoetina alfa foi administrada por via subcutânea em crianças em doses iniciais de 100 UI/kg/semana a 150 UI/kg/semana, com a possibilidade de aumentos até 300 UI/kg/semana. Nestes estudos, a maioria eram doentes pré-diálise (N= 44), 27 doentes estavam em diálise peritoneal e 2 estavam em hemodiálise com intervalo de idade compreendido entre os 4 meses e os 17 anos. No geral, estes estudos têm limitações metodológicas, mas o tratamento foi associado a tendências positivas relativamente a níveis mais elevados de hemoglobina. Não foram reportados efeitos adversos inesperados (ver secção 4.2).

Anemia induzida por quimioterapia

A epoetina alfa 600 UI/kg (administrada por via intravenosa ou por via subcutânea, uma vez por semana) foi avaliada num estudo de 16 semanas, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, e num estudo de 20 semanas, aleatorizado, controlado, aberto, em doentes pediátricos anémicos a receber quimioterapia mielossupressora para o tratamento de várias neoplasias malignas não mielóides infantis.

No estudo de 16 semanas ($n = 222$), nos doentes tratados com epoetina alfa, não houve efeito estatisticamente significativo nas pontuações reportadas pelos doentes, ou pelos pais de acordo com o Inventário da Qualidade de Vida Pediátrica ou do Módulo Oncológico, em comparação com placebo (resultado primário de eficácia). Adicionalmente, não houve diferença estatística entre a proporção de doentes que necessitam de transfusões sanguíneas entre o grupo da epoetina alfa e o grupo de placebo.

No estudo de 20 semanas ($n = 225$), não foi observada uma diferença significativa nos resultados primários de eficácia, ou seja, a proporção de doentes que necessitou de transfusão sanguínea após o dia 28 (62% dos doentes em epoetina alfa versus 69% dos doentes em terapêutica padrão).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após injeção subcutânea, os níveis séricos da eritropoetina atingem um pico entre 12 e 18 horas após a dose. Não ocorreu acumulação após administração de doses múltiplas de 600 UI/kg por via subcutânea, semanalmente.

A biodisponibilidade absoluta da eritropoetina injetável por via subcutânea é de aproximadamente 20% em indivíduos saudáveis.

Distribuição

O volume de distribuição médio foi de 49,3 ml/kg após doses intravenosas de 50 e 100 UI/kg em indivíduos saudáveis. Após a administração intravenosa de eritropoetina em indivíduos com insuficiência renal crônica, o volume de distribuição variou entre 57-107 ml/kg após administração de dose única (12 UI/kg) a 42-64 ml/kg após administração de doses múltiplas (48-192 UI/kg), respetivamente. Assim sendo, o volume de distribuição é ligeiramente superior à do espaço plasmático.

Eliminação

A semivida da epoetina alfa após administração de doses múltiplas, por via intravenosa, é de, aproximadamente, 4 horas em indivíduos saudáveis. A semivida para a via subcutânea estima-se ser de, aproximadamente, 24 horas em indivíduos saudáveis.

A CL/F média para os regimes posológicos de 150 UI/kg, 3 vezes por semana, e 40 000 UI, uma vez por semana, em indivíduos saudáveis foi de 31,2 e 12,6 mL/h/kg, respetivamente. A CL/F média para os regimes posológicos de 150 UI/kg, 3 vezes por semana, e 40 000 UI, uma vez por semana, em doentes oncológicos com anemia foi de 45,8 e 11,3 mL/h/kg, respetivamente. Na maioria dos indivíduos oncológicos com anemia sujeitos a quimioterapia cíclica, a CL/F foi mais baixa após doses subcutâneas de 40 000 UI, uma vez por semana, e 150 UI/kg, 3 vezes por semana, em comparação com os valores obtidos em indivíduos saudáveis.

Linearidade/não linearidade

Em indivíduos saudáveis, foi observado um aumento proporcional à dose nas concentrações séricas de epoetina alfa após administração intravenosa de 150 e 300 UI/kg, 3 vezes por semana. A administração de doses únicas de 300 a 2.400 UI/kg de epoetina, por via subcutânea, deu origem a uma relação linear entre a C_{max} média e a dose e entre a AUC média e a dose. Foi observada uma relação inversa entre a depuração aparente e a dose em indivíduos saudáveis.

Num estudo para explorar a extensão do intervalo posológico (40 000 UI uma vez por semana e 80 000, 100 000 e 120 000 UI quinzenalmente), foi observada uma relação linear mas não proporcional à dose entre a C_{max} média a dose, e entre a AUC média e a dose no estado estacionário.

Relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas

A epoetina alfa exibe um efeito relacionado com a dose nos parâmetros hematológicos, o qual é independente da via de administração.

População pediátrica

Foi notificada uma semivida de, aproximadamente, 6,2 a 8,7 horas em doentes pediátricos

com insuficiência renal crônica após uma administração de dose múltiplas de epoetina alfa por via intravenosa. O perfil farmacocinético de epoetina alfa em crianças e adolescentes parece ser similar aos dos adultos.

Os dados farmacocinéticos em recém-nascidos são limitados.

Um estudo de 7 recém-nascidos prematuros com baixo peso ao nascimento e 10 adultos saudáveis em que a eritropoetina foi administrada intravenosamente sugeriu que o volume de distribuição foi aproximadamente 1,5 a 2 vezes superior nos recém-nascidos prematuros do que nos adultos saudáveis, e a depuração foi cerca de 3 vezes superior nos recém-nascidos prematuros do que em adultos saudáveis.

Compromisso renal

Em doentes com insuficiência renal crônica, a semivida da epoetina administrada por via intravenosa é ligeiramente prolongada, aproximadamente 5 horas, em comparação com indivíduos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos toxicológicos de dose repetida em cães e ratos, mas não em macacos, o tratamento com epoetina alfa foi associado ao aparecimento de fibrose da medula óssea subclínica. A fibrose da medula óssea é uma complicação conhecida da insuficiência renal crônica no homem e pode estar relacionada com hiperparatiroidismo secundário ou com fatores desconhecidos. A incidência da fibrose da medula óssea não aumentou num estudo com doentes em hemodiálise que foram tratados com epoetina alfa durante 3 anos, em comparação com um grupo de controlo de doentes em diálise que não foram tratados com epoetina alfa.

A epoetina alfa não induz os testes de mutagenicidade em bactérias (Teste de Ames), aberrações cromossômicas nas células de mamíferos, micronúcleos em ratinhos ou mutação genética no locus HGPRT.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade crônica. Descrições contraditórias existentes na literatura, baseadas em resultados in vitro em amostras de tumores humanos, sugerem que a eritropoiese pode desempenhar um papel como proliferador tumoral. Esta situação tem um significado incerto no contexto clínico.

Em culturas celulares de células da medula óssea humana, a epoetina alfa estimula a eritropoiese especificamente, não afetando a leucopoiese. Não se conseguiram detetar ações citotóxicas da epoetina alfa sobre as células da medula óssea.

Em estudos animais, a epoetina alfa demonstrou diminuir o peso corporal fetal, atrasar a ossificação e aumentar a mortalidade fetal quando administrado em doses semanais de, aproximadamente, 20 vezes a dose semanal recomendada nos humanos. Estas alterações são interpretadas como sendo secundárias à diminuição do ganho do peso corporal materno, sendo o significado para os humanos desconhecido dados os níveis de dose terapêuticos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico di-hidratado
Fosfato monossódico di-hidratado
Cloreto de sódio
Cloreto de cálcio di-hidratado

Polissorbato 20
Glicina
Leucina
Isoleucina
Treonina
Ácido glutâmico
Fenilalanina
Água para preparações injetáveis
Hidróxido de sódio (regulador de pH)
Ácido clorídrico (regulador de pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Este intervalo de temperatura deve ser rigorosamente mantido até à administração ao doente.

Durante a utilização em ambulatório, o medicamento pode ser retirado do frigorífico, sem voltar a ser colocado, durante um período máximo de 3 dias a uma temperatura não superior a 25°C. Se o medicamento não tiver sido utilizado no fim deste período, deve ser eliminado.

Não congelar ou agitar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Retacrit 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha ou um sistema de retenção da agulha. Cada seringa pré-cheia contém 0,3 ml de solução. Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

Retacrit 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha ou um sistema de retenção da agulha.
Cada seringa pré-cheia contém 0,6 ml de solução.
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

Retacrit 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha ou um sistema de retenção da agulha.
Cada seringa pré-cheia contém 0,9 ml de solução.
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

Retacrit 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha ou um sistema de retenção da agulha.
Cada seringa pré-cheia contém 0,4 ml de solução.
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

Retacrit 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha ou um sistema de retenção da agulha.

Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

Retacrit 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha um sistema de retenção da agulha.

Cada seringa pré-cheia contém 0,6 ml de solução.

Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

Retacrit 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha ou um sistema de retenção da agulha.

Cada seringa pré-cheia contém 0,8 ml de solução.

Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

Retacrit 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha ou um sistema de retenção da agulha.

Cada seringa pré-cheia contém 1ml de solução.

Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

Retacrit 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha ou um sistema de retenção da agulha.

Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

Cada embalagem contém 1, 4 ou 6 seringas pré-cheias.

Embalagens múltiplas contêm 6 seringas pré-cheias (6 embalagens de 1)

Retacrit 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha ou um sistema de retenção da agulha.

Cada seringa pré-cheia contém 0,75 ml de solução.

Cada embalagem contém 1, 4 ou 6 seringas pré-cheias.

Embalagens múltiplas contêm 4 seringas pré-cheias (4 embalagens de 1)

Retacrit 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha ou um sistema de retenção da agulha.

Cada seringa pré-cheia contém 1ml de solução.

Cada embalagem contém 1, 4 ou 6 seringas pré-cheias.

Embalagens múltiplas contêm 4 seringas pré-cheias (4 embalagens de 1)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Retacrit não deve ser usado e deve ser eliminado

- se o selo estiver quebrado;
- se o líquido estiver colorido ou conseguir ver partículas a flutuar nele;
- se qualquer líquido tiver derramado da seringa pré-cheia ou se for visível condensação dentro do blister selado;
- se souber ou suspeitar que pode ter sido congelado acidentalmente; ou
- se o frigorífico tiver tido uma avaria.

Este medicamento destina-se apenas a uma administração. Retirar uma única dose de Retacrit de cada seringa.

Não agitar.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Retacrit 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/001 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/002 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/026 – 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/431/027 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/054 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/055 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

Retacrit 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/003 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/004 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/028 – 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/431/029 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/056 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/057 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

Retacrit 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/005 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/006 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/030 – 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/431/031 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/058 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/059 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

Retacrit 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/007 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/008 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/032 – 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/431/033 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/060 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/061 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

Retacrit 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/009 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/010 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/034 – 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/431/035 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha

EU/1/07/431/062 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/063 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

Retacrit 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/011 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/012 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/036 – 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/431/037 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/064 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/065 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

Retacrit 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/013 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/014 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/038 – 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/431/039 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/066 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/067 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

Retacrit 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/015 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/016 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/040 – 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/431/041 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/068 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/069 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

Retacrit 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/017 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/020 – 4 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/021 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/042 – 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/431/045 – 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/046 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/051 – 6 seringas pré-cheias (embalagem múltipla 6x1)
EU/1/07/431/070 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/071 – 4 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/072 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

Retacrit 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/018 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/022 – 4 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/023 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/043 – 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha
EU/1/07/431/047 – 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/048 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/052 – 4 seringas pré-cheias (embalagem múltipla 4x1)
EU/1/07/431/073 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/074 – 4 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/075 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

Retacrit 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/431/019 – 1 seringa pré-cheia
EU/1/07/431/024 – 4 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/025 – 6 seringas pré-cheias
EU/1/07/431/044 – 1 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/049 – 4 seringas pré-cheias com proteção de agulha

EU/1/07/431/050 – 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
EU/1/07/431/053 – 4 seringas pré-cheias (embalagem múltipla 4x1)
EU/1/07/431/076 – 1 seringa pré-cheia com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/077 – 4 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha
EU/1/07/431/078 – 6 seringas pré-cheias com sistema de retenção da agulha

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de dezembro de 2007

Data da última renovação: 15 de novembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2020

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.