

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Epoetin alfa HEXAL 1.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 2.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 3.000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 4.000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 5.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 6.000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 7.000 UI/0,7 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 8.000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 9.000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 10.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 20.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 30.000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Epoetin alfa HEXAL 40.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epoetin alfa HEXAL 1.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 2.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 16,8 microgramas por ml.
Uma seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 1.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 8,4 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 2.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 2.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 16,8 microgramas por ml.
Uma seringa pré-cheia de 1 ml contém 2.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 16,8 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 3.000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 10.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 84,0 microgramas por ml.
Uma seringa pré-cheia de 0,3 ml contém 3.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 25,2 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 4.000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 10.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 84,0 microgramas por ml.
Uma seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 4.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 33,6 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 5.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 10.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 84,0 microgramas por ml.
Uma seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 5.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 42,0 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 6.000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 10.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 84,0 microgramas por ml.
Uma seringa pré-cheia de 0,6 ml contém 6.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 50,4 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 7.000 UI/0,7 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 10.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 84,0 microgramas por ml.
Uma seringa pré-cheia de 0,7 ml contém 7.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 58,8 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 8.000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 10.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 84,0 microgramas por ml. Uma seringa pré-cheia de 0,8 ml contém 8.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 67,2 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 9.000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 10.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 84,0 microgramas por ml. Uma seringa pré-cheia de 0,9 ml contém 9.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 75,6 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 10.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 10.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 84,0 microgramas por ml. Uma seringa pré-cheia de 1 ml contém 10.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 84,0 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 20.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 40.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 336,0 microgramas por ml. Uma seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 20.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 168,0 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 30.000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 40.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 336,0 microgramas por ml. Uma seringa pré-cheia de 0,75 ml contém 30.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 252,0 microgramas de epoetina alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 40.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada ml de solução contém 40.000 UI de epoetina alfa* correspondendo a 336,0 microgramas por ml. Uma seringa pré-cheia de 1 ml contém 40.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 336,0 microgramas de epoetina alfa. *

* Produzida em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injetável)
Solução límpida, incolor

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

- em adultos e crianças com 1 a 18 anos de idade em hemodiálise e em 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 por sintomas clínicos em doentes (ver secção 4.4).

Epoetin alfa HEXAL é indicado em adultos submetidos a quimioterapia para tratamento de tumores sólidos, linfoma maligno ou mieloma múltiplo e em risco de necessitarem de transfusão com base na avaliação do estado geral do doente (p. ex., estado cardiovascular, anemia pré-existente no início da quimioterapia) para o tratamento da anemia e redução da necessidade de transfusões.

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

Epoetin alfa HEXAL é indicado para adultos sem deficiência de ferro, antes de cirurgia eletiva ortopédica major, que tenham um risco perceptível elevado de complicações associadas a transfusões para reduzir a exposição a transfusões sanguíneas alogénicas. A sua utilização deve ser restringida a doentes com anemia moderada (p. ex., intervalo de concentração de hemoglobina entre 10 a 13 g/dl ou 6,2 a 8,1 mmol/l) que não tenham disponível um programa de pré-doação autóloga e nos quais seja previsível uma perda de sangue moderada (900 a 1.800 ml).

Epoetin alfa HEXAL é indicado para o tratamento de anemia sintomática (concentração de hemoglobina ≤ 10 g/dl) em adultos com síndromes mielodisplásicas (SMD) primárias de risco baixo ou intermédio-1 e que apresentam níveis baixos de eritropoietina sérica (< 200 mU/ml).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Epoetin alfa HEXAL deve ser iniciado sob a supervisão de médicos com experiência no controlo de doentes com as indicações anteriormente mencionadas.

Posologia

Todas as outras causas de anemia (deficiência de ferro, folato ou vitamina B12, intoxicação por alumínio, infeção ou inflamação, perdas de sangue, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem) devem ser avaliadas e tratadas antes do início da terapêutica com epoetina alfa e quando se decide aumentar a dose. De modo a assegurar uma resposta ótima à epoetina alfa, deverão ser asseguradas reservas adequadas de ferro e deve ser administrado um suplemento de ferro se necessário (ver secção 4.4).

Tratamento da anemia sintomática em doentes insuficientes renais crónicos adultos

Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e patologias médicas comórbidas, sendo necessária a avaliação por um médico da evolução e estado clínicos de cada doente individual.

O intervalo de concentração de hemoglobina pretendido recomendado é entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL deve ser administrado a fim de aumentar a hemoglobina para não mais de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Deve ser evitado um aumento na hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) ao longo de um período de quatro semanas. Se ocorrer, deve ser feito o ajuste posológico apropriado conforme prescrito.

Devido à variabilidade intra-doente, podem observar-se ocasionalmente valores de hemoglobina superiores e inferiores ao intervalo de concentração de hemoglobina desejado num doente individual. A variabilidade da hemoglobina deve ser resolvida através da gestão da dose, tendo em consideração o intervalo de concentração de hemoglobina de 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deve ser evitado um nível de hemoglobina sustentado superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Se a hemoglobina aumentar mais de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mês, ou se a hemoglobina sustentada exceder 12 g/dl (7,5 mmol/l), reduzir a dose de Epoetin alfa HEXAL em 25%. Se a hemoglobina exceder 13 g/dl (8,1 mmol/l), deve interromper-se a terapêutica até que desça para níveis inferiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e, em seguida, reinstaurar a terapêutica com Epoetin alfa HEXAL com uma dose 25% inferior à anterior.

Os doentes devem ser monitorizados de perto para assegurar que é utilizada a dose eficaz mais baixa aprovada de Epoetin alfa HEXAL a fim de fornecer um controlo adequado da anemia e dos sintomas da anemia, mantendo ao mesmo tempo uma concentração de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou inferior.

Deve ter-se precaução ao aumentarem-se gradualmente as doses de Epoetin alfa HEXAL em doentes com insuficiência renal crónica. Nos doentes com uma resposta fraca da hemoglobina ao Epoetin alfa HEXAL, devem considerar-se explicações alternativas a esta mesma resposta (ver secção 4.4 e 5.1).

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

Doentes adultos em hemodiálise

Nos doentes a fazerem hemodiálise, e quando o acesso intravenoso está prontamente disponível, a administração por via intravenosa é preferível.

Fase de correção

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

Se necessário, aumentar ou diminuir a dose em 25 UI/kg (3 vezes por semana) até ser atingido o intervalo de concentração de hemoglobina pretendido entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l) (isto deverá ser efetuado em etapas de pelo menos quatro semanas).

Fase de manutenção

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

Deve ser efetuado o ajuste adequado da dose de modo a manter os valores de hemoglobina no intervalo de concentração pretendido entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 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 prontamente disponível, Epoetin alfa HEXAL pode ser administrado por via subcutânea.

Fase de correção

Dose inicial de 50 UI/kg, 3 vezes por semana, seguida, se necessário, de um aumento posológico em incrementos de 25 UI/kg (3 vezes por semana) até ser atingido o objetivo pretendido (isto deverá ser feito em etapas de pelo menos quatro semanas).

Fase de manutenção

Durante a fase de manutenção, Epoetin alfa HEXAL pode ser administrado 3 vezes por semana e, no caso da administração por via subcutânea, uma vez por semana ou uma vez de 2 em 2 semanas.

Deve efetuar-se o ajuste adequado da dose e o intervalo de doses de modo a manter os valores de hemoglobina no nível pretendido: hemoglobina entre 10 e 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l). Alargar os intervalos posológicos pode exigir o aumento da dose.

A posologia 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 de 2 em 2 semanas.

Doentes adultos em diálise peritoneal

Quando o acesso intravenoso não está prontamente disponível, Epoetin alfa HEXAL 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 é entre 25 e 50 UI/kg, 2 vezes por semana repartida por duas injeções iguais.

Deve ser efetuado o ajuste adequado da dose de modo a manter os valores de hemoglobina no nível pretendido entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 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, sexo e a carga geral da doença, sendo necessária a avaliação por parte de um médico do estado clínico e da condição de cada doente. Epoetin alfa HEXAL deve ser administrado a doentes com anemia (p. ex., concentração de hemoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

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

Em alternativa, Epoetin alfa HEXAL pode ser administrado numa dose inicial de 450 UI/kg por via subcutânea, uma vez por semana.

Deve ser efetuado o ajuste adequado da dose de modo a manter as concentrações de hemoglobina no intervalo de concentração pretendido entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l).

Devido à variabilidade intra-doente, pode observar-se ocasionalmente concentrações de hemoglobina superiores e inferiores ao intervalo de concentração de hemoglobina desejado num doente individual. A variabilidade da hemoglobina deve ser resolvida através da gestão da dose, tendo em consideração o intervalo da concentração de hemoglobina pretendido entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Deve ser evitado uma concentração de hemoglobina sustida superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l), sendo de seguida fornecida uma orientação para o ajuste adequado da dose para os casos em que as concentrações de hemoglobina excedem 12 g/dl (7,5 mmol/l).

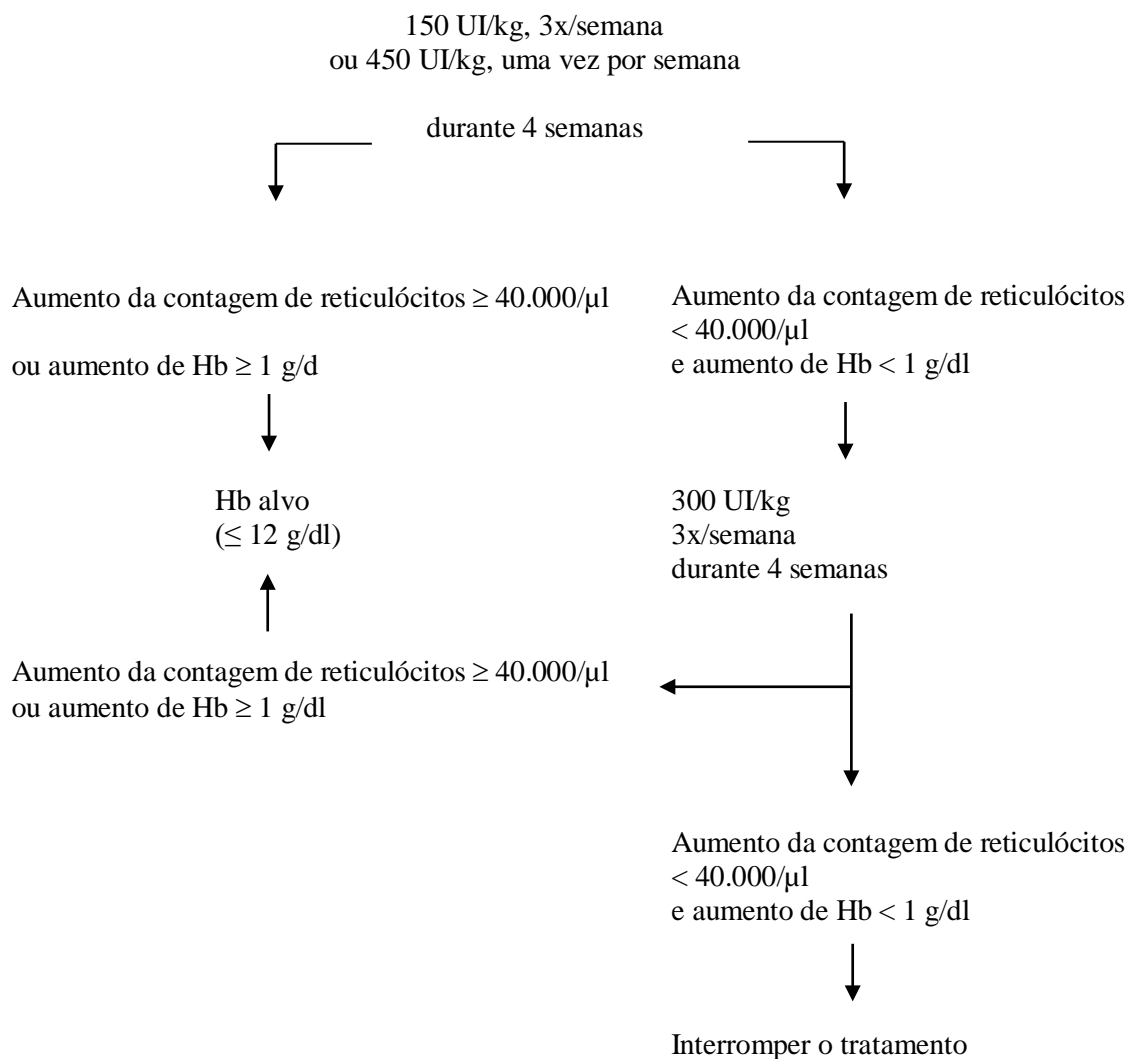
- Se a concentração de hemoglobina tiver aumentado em pelo menos 1 g/dl (0,62 mmol/l) ou a contagem de reticulócitos tiver aumentado ≥ 40.000 células/ μ l acima dos valores iniciais após 4 semanas de tratamento, a dose deve ser mantida em 150 UI/kg, 3 vezes por semana ou 450 UI/kg uma vez por semana.
- Se o aumento da concentração de hemoglobina for < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) e a contagem de reticulócitos tiver aumentado < 40.000 células/ μ l acima dos valores iniciais, a dose deve ser aumentada para 300 UI/kg, 3 vezes por semana. Se após 4 semanas adicionais de tratamento com uma dose de 300 UI/kg, 3 vezes por semana, a concentração de hemoglobina tiver aumentado ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) ou a contagem de reticulócitos tiver aumentado ≥ 40.000 células/ μ l, a dose ser mantida em 300 UI/kg, 3 vezes por semana.
- Se a concentração de hemoglobina tiver aumentado < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) e a contagem de reticulócitos tiver aumentado < 40.000 células/ μ l acima dos valores iniciais, é improvável que ocorra resposta e 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 aumentar em mais do que 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mês ou se o nível da concentração de hemoglobina exceder 12 g/dl (7,5 mmol/l), reduza a dose de Epoetin alfa HEXAL em cerca de 25 a 50%.

Se o nível de concentração de hemoglobina exceder 13 g/dl (8,1 mmol/l), descontinue a terapêutica até diminuir para um nível inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) e depois reinicie a terapêutica com Epoetin alfa HEXAL numa dose 25% inferior à dose anterior.

O regime posológico recomendado é descrito no diagrama seguinte:



Os doentes devem ser monitorizados de perto para assegurar que é utilizada a dose mais baixa aprovada do agente estimulador da eritropoiese (AEE) a fim de fornecer um controlo adequado dos sintomas da anemia.

A terapêutica com epoetina alfa deve continuar até um mês após o final da quimioterapia.

Tratamento de doentes adultos para cirurgia num programa de pré-doação autóloga

Os doentes com anemia ligeira (hematócrito de 33 a 39%), que requerem um pré-depósito de ≥ 4 unidades de sangue, devem ser tratados com 600 UI/kg de Epoetin alfa HEXAL por via intravenosa, 2 vezes por semana durante 3 semanas antes da cirurgia. Epoetin alfa HEXAL deve ser administrado após a conclusão do procedimento de doação de sangue.

Tratamento de doentes adultos com cirurgia eletiva ortopédica major programada

A dose recomendada é de 600 UI/kg de Epoetin alfa HEXAL, administrada semanalmente por via subcutânea durante três semanas (dias 21, 14 e 7) antes da cirurgia e no dia da cirurgia (dia 0).

Em casos em que exista uma necessidade clínica de reduzir o tempo antes da cirurgia para menos de três semanas, devem ser administradas 300 UI/kg de Epoetin alfa HEXAL administrada diariamente por via subcutânea durante 10 dias consecutivos antes da cirurgia, no dia da cirurgia e durante quatro dias imediatamente após a cirurgia.

Se for atingido o nível de hemoglobina de 15 g/dl (9,38 mmol/l) ou superior, durante o período pré-operatório, a administração de Epoetin alfa HEXAL deve ser interrompida e não se devem administrar doses adicionais.

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

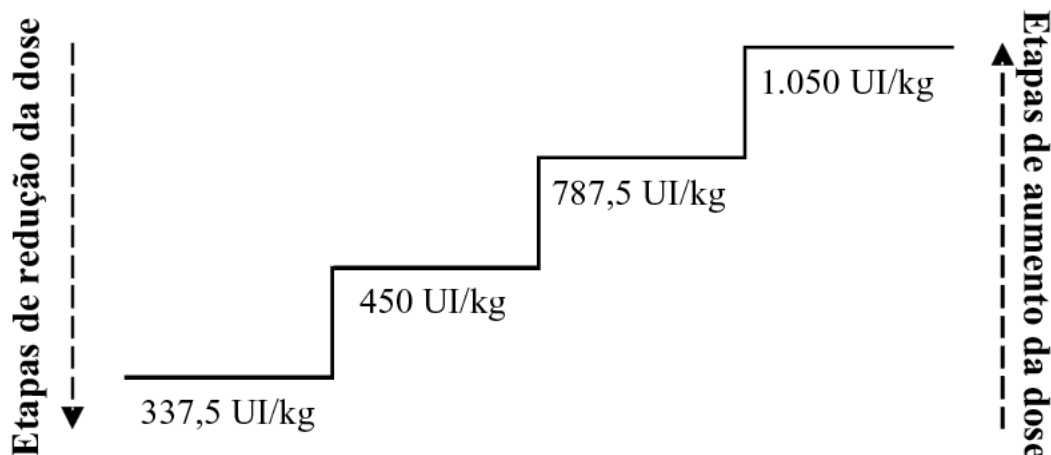
Epoetin alfa HEXAL deve ser administrado a doentes com anemia sintomática (p. ex., concentração de hemoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

A dose inicial recomendada de Epoetin alfa HEXAL é de 450 UI/kg (dose total máxima de 40.000 UI), administrada por via subcutânea uma vez por semana, com um intervalo não inferior a 5 dias entre as doses.

Devem ser efetuados ajustes adequados da dose 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 uma avaliação da resposta eritroide inicial 8 a 12 semanas após o início do tratamento. Os aumentos e diminuições da dose devem ser efetuados progressivamente de acordo com as etapas de dosagem (ver o diagrama abaixo). Deve ser evitada uma concentração de hemoglobina maior que 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Aumento da dose: A dose não deve ser aumentada além do máximo de 1.050 UI/kg (dose total de 80.000 UI) por semana. Se o doente apresentar uma perda da resposta ou a concentração de hemoglobina apresentar descidas ≥ 1 g/dl após a redução da dose, a dose deverá ser aumentada para a etapa de dosagem imediatamente acima. Deverá existir um intervalo mínimo de 4 semanas entre aumentos da dose.

Suspensão e diminuição da dose: A dose de epoetina alfa deve 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, é possível reiniciar a dose na mesma etapa de dosagem ou na etapa de dosagem imediatamente abaixo, de acordo com a opinião médica. A diminuição da dose para a etapa de dosagem imediatamente abaixo deverá ser considerada se ocorrer um aumento rápido do nível de hemoglobina (> 2 g/dl ao longo de 4 semanas).



Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e patologias médicas comórbidas, sendo necessária a avaliação por um médico da evolução e estado clínicos de cada doente individual.

População pediátrica

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

Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, sexo e patologias médicas comórbidas, sendo necessária a avaliação por um médico da evolução e estado clínicos de cada doente individual.

Em doentes pediátricos, o intervalo de concentração de hemoglobina recomendado é entre 9,5 g/dl a 11 g/dl (5,9 a 6,8 mmol/l). Epoetin alfa HEXAL 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) durante um período de quatro semanas. Se ocorrer, devem ser feitos os ajustes posológicos apropriados conforme prescrito.

Os doentes devem ser monitorizados de perto para assegurar que é utilizada a dose mais baixa aprovada de Epoetin alfa HEXAL a fim de fornecer um controlo adequado dos sintomas da anemia.

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

Nos doentes pediátricos a fazerem hemodiálise, e quando o acesso intravenoso está prontamente disponível, a administração por via intravenosa é preferível.

Fase de correção

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

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

Fase de manutenção

Deve ser efetuado o ajuste adequado da dose de modo a manter os níveis de hemoglobina no intervalo de concentração pretendido entre 9,5 g/dl a 11 g/dl (5,9 a 6,8 mmol/l).

Geralmente, as crianças com menos de 30 kg necessitam de doses de manutenção mais elevadas do que as crianças com mais de 30 kg e os adultos.

Os doentes pediátricos com hemoglobina inicial muito baixa (< 6,8 g/dl ou < 4,25 mmol/l) podem necessitar de doses de manutenção mais elevadas do que os doentes cuja hemoglobina inicial é mais elevada (>6,8 g/dl ou > 4,25 mmol/l).

Anemia em doentes com insuficiência renal crónica antes de iniciarem diálise ou a fazerem diálise peritoneal

A segurança e eficácia de epoetina alfa em doentes com insuficiência renal crónica com anemia antes de iniciarem diálise ou a fazerem diálise peritoneal não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis para utilização por via subcutânea de epoetina alfa nestas populações encontram-se descritos na secção 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Tratamento de doentes pediátricos com anemia induzida por quimioterapia

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

Tratamento de doentes pediátricos para cirurgia num programa de pré-doação autóloga

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

Tratamento de doentes pediátricos com cirurgia eletiva ortopédica major programada

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

Modo de administração

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

Antes de utilizar, deixe a seringa de Epoetin alfa HEXAL repousar até atingir a temperatura ambiente. Isto demora normalmente entre 15 a 30 minutos.

Como com os demais medicamentos injetáveis, verifique que não existem partículas na solução ou alteração da coloração. Epoetin alfa HEXAL é um produto estéril mas sem conservantes e destina-se a uma única utilização. Administre a quantidade necessária.

Tratamento da anemia sintomática em doentes adultos com insuficiência renal crónica

Nos doentes com insuficiência renal crónica, e quando o acesso intravenoso está disponível por rotina (doentes a fazerem hemodiálise), a administração de Epoetin alfa HEXAL por via intravenosa é preferível.

Quando o acesso intravenoso não está prontamente disponível (doentes ainda não submetidos a diálise e doentes em diálise peritoneal, Epoetin alfa HEXAL pode ser administrado por injeção subcutânea.

Tratamento de doentes adultos com anemia induzida por quimioterapia

Epoetin alfa HEXAL deve ser administrado por injeção subcutânea.

Tratamento de doentes adultos para cirurgia num programa de pré-doação autóloga

Epoetin alfa HEXAL deve ser administrado por via intravenosa.

Tratamento de doentes adultos com cirurgia eletiva ortopédica major programada

Epoetin alfa HEXAL deve ser administrado por injeção subcutânea.

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

Epoetin alfa HEXAL deve ser administrado por injeção subcutânea.

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

Em doentes pediátricos com insuficiência renal crónica em que o acesso intravenoso está disponível por rotina (doentes a fazerem hemodiálise), é preferível proceder-se à administração de Epoetin alfa HEXAL por via intravenosa.

Administração intravenosa

Administrar durante, pelo menos, um a cinco minutos, dependendo da dose total. Em doentes hemodialisados, pode ser dada uma injeção em bólus durante a sessão de diálise, através de um acesso venoso adequado na linha de diálise. Em alternativa, a injeção pode ser dada no final da sessão de diálise utilizando a agulha da fistula, seguida por lavagem com 10 ml de solução salina isotónica para assegurar a difusão satisfatória do medicamento na circulação (ver Posologia, Doentes adultos a fazerem hemodiálise).

É preferível uma administração mais lenta em doentes que reajam ao tratamento com sintomas do tipo gripal (ver secção 4.8).

Não administrar Epoetin alfa HEXAL por perfusão intravenosa ou juntamente com outras soluções de medicamentos (queira consultar a secção 6.6 para mais informações).

Administração subcutânea

Geralmente não deve ser excedido um volume máximo de 1 ml num local de injeção. Em caso de volumes superiores, deve ser escolhido mais de um local para injeção.

As injeções devem ser dadas nos membros ou na parede abdominal anterior.

Nas situações em que o médico determina que o doente ou o prestador de cuidados pode administrar Epoetin alfa HEXAL por via subcutânea de forma segura e eficaz aos próprios doentes, devem ser fornecidas instruções relativas à dose e à administração adequada.

Anéis de graduação

A seringa contém anéis de graduação que permitem a administração de uma parte da dose (ver secção 6.6). Contudo, o medicamento destina-se exclusivamente a utilização única. Apenas deve ser tomada uma dose de Epoetin alfa HEXAL de cada seringa.

As "Instruções sobre como se injetar a si próprio com Epoetin alfa HEXAL" encontram-se no fim do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.
- Doentes que desenvolvam aplasia eritroide pura (AEP) após o tratamento com qualquer eritropoietina não devem receber Epoetin alfa HEXAL ou qualquer outra eritropoietina (ver secção 4.4).
- Hipertensão não controlada.
- Todas as contraindicações associadas a programas de pré-doação de sangue autólogo devem ser respeitadas em doentes a receberem suplementos com Epoetin alfa HEXAL.

A utilização de Epoetin alfa HEXAL em doentes com cirurgia eletiva ortopédica major programada e que não participam num programa de pré-doação de sangue autólogo está contraindicada em doentes com doença coronária grave, doença arterial periférica, carotídea ou doença vascular cerebral, incluindo doentes com enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral recente.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Em todos os doentes a receber tratamento com epoetina alfa, a tensão arterial deve ser monitorizada regularmente e controlada conforme a necessidade. A epoetina alfa deve ser utilizada com precaução em situações de hipertensão não tratada, inadequadamente tratada ou dificilmente controlável. Poderá ser necessário associar ou aumentar a terapêutica anti-hipertensiva. Se a tensão arterial não puder ser controlada, o tratamento com epoetina alfa deve ser interrompido.

Também ocorreram crises hipertensivas com encefalopatia e convulsões, que exigiram a atenção imediata de um médico e cuidados médicos intensivos, durante o tratamento com epoetina alfa em doentes que tinham previamente uma tensão arterial normal ou baixa. Deve ser dada particular atenção ao aparecimento súbito de cefaleias intensas, tipo enxaqueca, como um possível sinal de alerta (ver secção 4.8).

A epoetina alfa deve ser utilizada com precaução em doentes com epilepsia, antecedentes de convulsões ou patologias médicas associadas a uma predisposição para atividade convulsiva tais como infeções do SNC e metástases cerebrais.

A epoetina alfa deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência hepática crónica. A segurança de epoetina alfa não foi estabelecida em doentes com disfunção hepática.

Observou-se uma maior incidência de acontecimentos vasculares trombóticos (AVTs) em doentes medicados com AEEs (agentes estimuladores da eritropoiese) (ver secção 4.8). Estes incluem trombozes e embolias arteriais e venosas (incluindo alguns casos com evolução fatal), como trombose venosa profunda, êmbolos pulmonares, trombose da retina e enfarte do miocárdio. Além disso, foram notificados acidentes vasculares cerebrais (incluindo enfarte cerebral, hemorragia cerebral e crises isquémicas transitórias).

O risco notificado destes AVTs deve ser cuidadosamente ponderado em relação aos benefícios que derivam do tratamento com epoetina alfa, particularmente em doentes com fatores de risco pré-existentes 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 monitorizados regularmente devido à possibilidade de um risco acrescido de acontecimentos tromboembólicos e de evoluções fatais quando os doentes são tratados com níveis de hemoglobina acima do intervalo de concentração para a indicação de utilização.

Poderá ocorrer um aumento moderado e dependente da dose na contagem de plaquetas, dentro dos limites normais, durante o tratamento com epoetina alfa. Este regride com a continuação da terapêutica. Além disso, foi notificada trombocitemia acima dos limites normais. Recomenda-se que a contagem de plaquetas seja monitorizada regularmente durante as primeiras 8 semanas de terapêutica.

Todas as outras causas de anemia (deficiência de ferro, folato ou vitamina B12, intoxicação por alumínio, infeção ou inflamação, perdas de sangue, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem) devem ser avaliadas e tratadas antes do início da terapêutica com epoetina alfa e quando se decide aumentar a dose. Na maioria dos casos, os valores séricos de ferritina decrescem simultaneamente com o aumento no hematócrito. De modo a assegurar uma resposta ótima à epoetina alfa, devem ser asseguradas reservas adequadas de ferro e deve ser administrado um suplemento de ferro se necessário (ver secção 4.2):

- Em doentes com insuficiência renal crónica são recomendados suplementos de ferro (200 a 300 mg de ferro elementar/dia por via oral para adultos e 100 a 200 mg/dia por via oral para crianças) se os níveis séricos de ferritina forem inferiores a 100 ng/ml.
- Em doentes oncológicos são recomendados suplementos de ferro (200 a 300 mg/dia por via oral) se a saturação de transferrina for inferior a 20%.
- Em doentes num programa de pré-doação autóloga, deve ser administrado um suplemento de ferro (200 mg de ferro elementar/dia por via oral) durante várias semanas antes de iniciar o pré-depósito autólogo a fim de se obterem reservas de ferro elevadas antes do início e durante todo o curso da terapêutica com epoetina alfa.
- Em doentes com cirurgia ortopédica eletiva major programada, deve ser administrado um suplemento de ferro (200 mg de ferro elementar/dia por via oral) durante todo o curso da terapêutica com epoetina alfa. Se possível, a administração de suplementos de ferro deve ser iniciada antes do início da terapêutica com epoetina alfa, para que sejam atingidas as reservas de ferro adequadas.

Muito raramente, foi observado desenvolvimento ou exacerbação de porfiria em doentes tratados com epoetina alfa. A epoetina alfa 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 ao 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, Epoetin alfa HEXAL 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 Epoetin alfa HEXAL, o tratamento com Epoetin alfa HEXAL não deve ser reiniciado nesse doente em qualquer circunstância.

Para melhorar a rastreabilidade dos agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs), o nome comercial e o número do lote do AEE administrado deve ser registado (ou especificado) de forma clara no registo do doente.

Os doentes só devem ser mudados de um AEE para outro sob supervisão adequada.

Aplasia Eritroide Pura (AEP)

Foi notificada AEP mediada por anticorpos após meses a anos de tratamento com epoetina alfa. Também foram notificados casos em doentes com hepatite C tratados com interferão e ribavirina, quando os AEE são utilizados concomitantemente. A epoetina alfa não está aprovada para o controlo da anemia associada a hepatite C.

Em doentes que desenvolvam uma súbita perda de eficácia, caracterizada por uma diminuição na hemoglobina (1 a 2 g/dl ou 0,62 a 1,25 mmol/l por mês) com uma necessidade aumentada de transfusões, deve ser obtida uma contagem de reticulócitos e devem ser investigadas as causas típicas da ausência de resposta (p. ex., deficiência de ferro, ácido fólico ou vitamina B₁₂, intoxicação por alumínio, infeção ou inflamação, perdas de sangue, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem).

Uma diminuição paradoxal da hemoglobina e o desenvolvimento de anemia grave associada a contagens de reticulócitos baixas devem levar à descontinuação do tratamento com epoetina alfa e à realização da análise a anticorpos anti-eritropoietina. Também deve ser considerado um exame à medula óssea para o diagnóstico de AEP.

Não deve ser iniciada qualquer outra terapêutica com AEE devido ao risco de reação cruzada.

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

Os níveis de hemoglobina devem ser determinados numa base regular em doentes com insuficiência renal crónica a fazerem tratamento com epoetina alfa, até ser atingido um nível estável e periodicamente a partir desse momento.

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

Em doentes com insuficiência renal crónica, a concentração da hemoglobina de manutenção não deve exceder o limite superior do intervalo de concentração de hemoglobina conforme recomendada 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 obter um nível de concentração da 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 ter-se precaução ao aumentarem-se gradualmente as doses de Epoetin alfa HEXAL em doentes com insuficiência renal crónica, dado que doses cumulativas elevadas de epoetina podem estar associadas a um aumento do risco de mortalidade, a acontecimentos cardiovasculares e vasculares cerebrais graves. Nos doentes com uma resposta fraca da hemoglobina às epoetinas, devem considerar-se explicações alternativas a esta mesma resposta (ver secção 4.2 e 5.1).

Os doentes com insuficiência renal crónica tratados com epoetina alfa através da via subcutânea devem ser monitorizados regularmente relativamente à perda de eficácia, a qual se define por uma resposta ausente ou resposta diminuída ao tratamento com epoetina alfa em doentes que apresentaram uma resposta a esta terapêutica anteriormente. Esta situação é caracterizada por uma diminuição sustentada da hemoglobina, apesar do aumento da dose de epoetina alfa (ver secção 4.8).

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

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

Em casos isolados foi observada hipercaliemia, apesar de não ter sido estabelecida a causalidade. Os eletrólitos séricos devem ser monitorizados em doentes com insuficiência renal crónica. Se for detetado um nível de potássio sérico elevado ou a aumentar, para além do tratamento adequado da hipercaliemia deve ser ponderada a suspensão da administração de epoetina alfa até ter sido corrigido o nível de potássio sérico.

Ao longo do tratamento com epoetina alfa é necessário com frequência um aumento na dose de heparina durante a hemodiálise em resultado do aumento dos valores do hematócrito. É possível a oclusão do sistema de diálise se a heparinização não for adequada.

Com base na informação atualmente disponível, a correção da anemia com epoetina alfa em doentes adultos insuficientes renais ainda não submetidos a diálise não acelera a taxa de progressão da insuficiência renal.

Tratamento de doentes com anemia induzida por quimioterapia

Os níveis de hemoglobina devem ser determinados numa base regular em doentes oncológicos a fazerem tratamento com epoetina alfa, até ser atingido um nível estável e periodicamente a partir desse momento.

As epoetinas são fatores de crescimento que estimulam primariamente a produção de glóbulos vermelhos. Pode existir expressão de recetores de eritropoietina na superfície de diversas células tumorais. Tal como com todos os fatores de crescimento, existe uma preocupação com a possibilidade das epoetinas poderem estimular o crescimento de tumores. Não pode excluir-se o papel dos AEE na progressão tumoral ou na redução da sobrevivência sem progressão. Em estudos clínicos controlados, a utilização de epoetina alfa e de outros AEE foi associada a uma redução do controlo tumoral locorregional ou a uma redução da sobrevivência geral:

- redução do controlo locorregional em doentes com cancro avançado da cabeça e do pescoço submetidos a radioterapia quando administradas para obter um nível de concentração da hemoglobina superior a 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- sobrevivência geral reduzida e aumento do número de mortes atribuídos à progressão da doença aos 4 meses em doentes com cancro da mama metastático submetidos a quimioterapia quando administradas para obter um intervalo de concentração de hemoglobina de 12 a 14 g/dl (7,5 a 8,7 mmol/l).

- aumento do risco de morte quando administradas para obter um nível de concentração da hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna ativa que não estejam a ser submetidos a quimioterapia nem radioterapia. Os AEE não estão indicados para a utilização nesta população de doentes.
- um aumento observado de 9% do risco de progressão da doença (PD) ou morte no grupo da epoetina alfa mais cuidados padrão, partindo de uma análise primária, e um risco acrescido de 15% que não pode ser estatisticamente excluído em doentes com cancro da mama metastático submetidos a quimioterapia quando administradas para obter um intervalo de concentração de hemoglobina de 10 a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l).

De acordo com o acima descrito, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deve ser o tratamento preferencial para o controlo da anemia em doentes com cancro. A decisão de administrar o tratamento com eritropoietinas recombinantes deve basear-se na avaliação da relação risco/benefício com a participação do doente individual, que deve ser tido em consideração o contexto clínico específico. Os fatores que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de tumor e o seu estadio; o grau de anemia; a esperança de vida; o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Em doentes oncológicos em quimioterapia, o intervalo de 2 a 3 semanas entre a administração de AEE e o aparecimento de glóbulos vermelhos induzidos pela eritropoietina deve ser considerado quando se avalia se o tratamento com epoetina alfa é apropriado (doente em risco de receber transfusões).

Doentes para cirurgia em programa de pré-doação autóloga

Todas as advertências e precauções especiais associadas a programas de pré-doação autóloga devem ser respeitadas, em especial na reposição do volume de rotina.

Doentes com cirurgia eletiva ortopédica major programada

Na pericirurgia devem sempre seguir-se as boas práticas de utilização de sangue.

Os doentes com cirurgia eletiva ortopédica major programada devem receber profilaxia antitrombótica adequada, dado que podem ocorrer acontecimentos tromboticos e vasculares em doentes cirúrgicos, especialmente os que apresentam doença cardiovascular subjacente. Para além disso, também deverá ser observada precaução especial em doentes com predisposição para o desenvolvimento de TVP. Não se pode também excluir a possibilidade de o tratamento com epoetina alfa poder estar associado a um aumento do risco de acontecimentos tromboticos/vasculares pós-operatórios em doentes com um valor inicial de hemoglobina > 13 g/dl (>8,1 mmol/l). Como tal, a epoetina alfa não deve ser utilizada em doentes com valores iniciais de hemoglobina > 13 g/dl (>8,1 mmol/l).

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por seringa pré-cheia, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existe evidência que indique que o tratamento com epoetina alfa altera o metabolismo de outros medicamentos.

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

Uma vez que a ciclosporina se liga aos glóbulos vermelhos existe potencial para uma interação medicamentosa. Se a epoetina alfa for administrada concomitantemente com ciclosporina, os níveis sanguíneos desta devem ser monitorizados e a sua dose deve ser ajustada em função do aumento do hematócrito.

Não existe evidência que indique uma interação entre a epoetina alfa e o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) ou o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (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 efeitos na farmacocinética do trastuzumab.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de epoetina alfa em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Consequentemente, a epoetina alfa só deve ser utilizada durante a gravidez se o possível benefício for superior ao possível risco para o feto. A utilização de epoetina alfa não é recomendada em doentes cirúrgicas grávidas que participam num programa de pré-doação de sangue autólogo.

Amamentação

Desconhece-se se a epoetina alfa exógena é excretada no leite humano.

A epoetina alfa deve ser utilizada com precaução em mulheres a amamentar. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com epoetina alfa tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

A utilização de epoetina alfa não é recomendada em doentes cirúrgicas a amamentar que participam num programa de pré-doação de sangue autólogo.

Fertilidade

Não existem estudos para avaliação do efeito potencial da epoetina alfa na fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se estudaram os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os efeitos de Epoetin alfa HEXAL sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

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 um agravamento da hipertensão existente. Deve efetuar-se a monitorização da tensão arterial, especialmente no início da terapêutica (ver secção 4.4).

As reações adversas medicamentosas com uma ocorrência mais frequente observadas em ensaios clínicos da epoetina alfa são diarreia, náuseas, vômitos, pirexia e cefaleias. A doença de tipo gripal pode ocorrer especialmente no início do tratamento.

Congestão do trato respiratório, que inclui acontecimentos de congestão do trato respiratório superior, congestão nasal e nasofaringite, foi comunicada em estudos com intervalos posológicos alargados em doentes adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise.

Observou-se uma maior incidência de acontecimentos vasculares trombóticos (AVTs) em doentes medicados com AEEs (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

De um total de 3.417 indivíduos em 25 estudos aleatorizados, em dupla ocultação, com placebo ou com os 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 da SMD. As reações adversas notificadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com epoetina alfa nestes ensaios estão apresentadas na tabela abaixo.

Cálculo das frequências: 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).

Classificação de Sistemas de Órgãos (CSO) MedDRA	Reação adversa (nível de termo preferencial)	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Aplasia eritroide pura, ³ Trombocitemia	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercaliemia ¹	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade ³	Pouco frequentes
	Reação anafilática ³	Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequentes
	Convulsão	Pouco frequentes
Vasculopatias	Hipertensão, Tromboses venosas e arteriais ²	Frequentes
	Crise hipertensiva ³	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Frequentes
	Congestão das vias respiratórias	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia, Náuseas, Vômito	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequentes
	Urticária ³	Pouco frequentes
	Edema angioneurótico ³	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, Dor óssea, Mialgia, Dores nas extremidades	Frequentes
Afeções congénitas, familiares e genéticas	Porfiria aguda ³	Raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequentes
	Arrepios, Estado gripal, Reação no local da injeção, Edema periférico	Frequentes
	Medicamento ineficaz ³	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Anticorpos anti-eritropoietina positivos	Raros

¹ Frequente em diálise

² Inclui acontecimentos arteriais e venosos, fatais e não fatais, como trombose venosa profunda, êmbolos pulmonares, trombose da retina, trombose arterial (incluindo enfarte do miocárdio), acidentes vasculares cerebrais (incluindo enfarte cerebral e hemorragia cerebral) e crises isquémicas transitórias e trombose do *shunt* (incluindo do equipamento de diálise) e trombose nos aneurismas do *shunt* arteriovenoso

³ Abordado 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).

Também ocorreram crises hipertensivas com encefalopatia e convulsões, que exigiram a atenção imediata de um médico e cuidados médicos intensivos, durante o tratamento com epoetina alfa em doentes que tinham previamente uma tensão arterial normal ou baixa. Deve ser dada particular atenção ao aparecimento súbito de cefaleias intensas tipo enxaqueca como um possível sinal de alerta (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 potencialmente fatais ou fatais, em associação ao tratamento com epoetina (ver secção 4.4).

A aplasia eritroide pura mediada por anticorpos foi notificada muito raramente em < 1/10.000 casos por doente ano, após meses a anos de tratamento com epoetina alfa (ver secção 4.4). Foi notificado um maior número de casos com a via de administração subcutânea (SC), em comparação com a via IV.

Doentes adultos com SMD de risco baixo ou intermédio-1

No estudo multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo e em dupla ocultação, 4 (4,7%) indivíduos apresentaram AVTs (morte súbita, AVC isquémico, embolia e flebite). Todos os AVTs ocorreram no grupo da epoetina alfa e durante as primeiras 24 semanas do estudo. Três casos foram confirmados como AVTs e, no caso restante (morte súbita), o acontecimento tromboembólico não foi confirmado. Dois indivíduos apresentaram fatores de risco significativos (fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca e tromboflebite).

População pediátrica com insuficiência renal crónica a fazer hemodiálise

A exposição de doentes pediátricos com insuficiência renal crónica a fazer hemodiálise em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização é limitada. Não foram notificadas nesta população reações adversas específicas da população pediátrica não mencionadas anteriormente na tabela acima, nem quaisquer reações que não eram consistentes 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 do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

A margem terapêutica da epoetina alfa é muito ampla. Uma sobredosagem com epoetina alfa pode produzir efeitos que são extensões dos efeitos farmacológicos da hormona. Pode verificar-se flebotomia se ocorrerem níveis excessivamente elevados de hemoglobina. Deverão ser implementadas medidas de suporte adicionais conforme as necessidades.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antianémicos, eritropoetina, código ATC: B03XA01

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

Mecanismo de ação

A eritropoietina (EPO) é uma hormona glicoproteica que é produzida principalmente pelo rim 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 o seu principal efeito exerce-se ao nível dos precursores eritroides. Após ligação da EPO ao seu recetor na superfície celular, ela ativa vias de transdução de sinal que interferem com a apoptose e estimula a proliferação de células eritroides.

A EPO humana recombinante (epoetina alfa), expressa em células de ovário do hamster chinês, tem uma sequência de 165 aminoácidos idêntica à da EPO urinária humana; as duas 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 do 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 a 160.000 UI por via subcutânea) de epoetina alfa, observou-se uma resposta dependente da dose dos marcadores farmacodinâmicos investigados incluindo: reticulócitos, eritrócitos e hemoglobina. Observou-se um perfil definido da concentração-tempo com um pico e retorno ao valor inicial das alterações nos reticulócitos em percentagem. Observou-se um perfil menos definido com os eritrócitos e a hemoglobina. Em geral, todos os marcadores farmacodinâmicos aumentaram de maneira linear com a dose atingindo uma resposta máxima nos níveis de dose mais elevados.

Outros estudos farmacodinâmicos exploraram 40.000 UI uma vez por semana *versus* 150 UI/kg 3 vezes por semana. Apesar das diferenças nos perfis de concentração-tempo, a resposta farmacodinâmica (medida pelas alterações nos reticulócitos, hemoglobina e eritrócitos totais em percentagem) foi semelhante nos dois regimes. Estudos adicionais compararam o regime de epoetina alfa na dose de 40.000 UI uma vez por semana com doses bissemanais que variaram entre 80.000 a 120.000 UI, por via subcutânea. No global, com base nos resultados destes estudos farmacodinâmicos em indivíduos saudáveis, o regime posológico de 40.000 UI uma vez por semana parece ser mais eficiente na produção de eritrócitos do que os regimes bissemanais, apesar da similaridade observada na produção de reticulócitos nos regimes uma vez por semana e bissemanal.

Insuficiência renal crónica

Demonstrou-se que a epoetina alfa estimula a eritropoiese em doentes anémicos com IRC, incluindo doentes em diálise e pré-diálise. A primeira evidência de uma resposta à epoetina alfa é um aumento da contagem de reticulócitos no período de 10 dias, seguido de aumentos da contagem eritrocitária, hemoglobina e hematócrito, geralmente ao fim de 2 a 6 semanas. A resposta da hemoglobina varia entre doentes e pode ser afetada pelas reservas de ferro e a presença de problemas médicos concomitantes.

Anemia induzida pela quimioterapia

Demonstrou-se que a epoetina alfa administrada 3 vezes por semana ou uma vez por semana aumenta a hemoglobina e diminui a necessidade de transfusões após o primeiro mês de terapêutica em doentes oncológicos com anemia submetidos a 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 do tempo das alterações nos reticulócitos, hemoglobina e eritrócitos total em percentagem foram semelhantes entre os dois regimes posológicos, tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos oncológicos com anemia. As AUCs dos parâmetros farmacodinâmicos respetivos foram semelhantes

entre os regimes posológicos de 150 UI/kg, 3 vezes por semana e de 40.000 UI uma vez por semana, em indivíduos saudáveis e também em doentes oncológicos com anemia.

Tratamento de doentes adultos para cirurgia num programa de pré-doação autóloga

Demonstrou-se que a epoetina alfa estimula a produção de eritrócitos de modo a aumentar a colheita de sangue autólogo e para limitar a diminuição de hemoglobina em doentes adultos com cirurgia eletiva major programada, nos quais não se espera o pré-depósito das suas necessidades sanguíneas perioperatórias completas. Os efeitos maiores são observados em doentes com hemoglobina baixa (≤ 13 g/dl).

Tratamento de doentes adultos com cirurgia eletiva ortopédica major programada

Em doentes com cirurgia ortopédica eletiva major programada com uma hemoglobina pré-tratamento de > 10 a ≤ 13 g/dl, demonstrou-se que a epoetina alfa diminui o risco de receber transfusões alogénicas e acelera a recuperação eritroide (aumento dos níveis de hemoglobina e do hematócrito e as contagens de reticulócitos).

Eficácia e segurança clínicas

Insuficiência renal crónica

A epoetina alfa foi estudada em ensaios clínicos em doentes adultos anémicos com IRC, incluindo doentes a fazerem hemodiálise e pré-diálise, para tratar a anemia e manter o hematócrito num intervalo de concentrações alvo de 30 a 36%.

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

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

Num estudo da qualidade de vida, multicêntrico, controlado com placebo, em dupla ocultação, em doentes com IRC a fazerem hemodiálise, observou-se uma melhoria clínica e estatisticamente significativa nos doentes tratados com epoetina alfa em comparação com o grupo do placebo quando se avaliou a fadiga, os sintomas físicos, as relações e a depressão (Questionário da Doença Renal) após seis meses de terapêutica. Os doentes do grupo tratado com epoetina alfa também foram incluídos num estudo aberto de prolongamento que demonstrou melhorias na sua qualidade de vida que se mantiveram durante mais 12 meses.

Doentes com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise

Em ensaios clínicos realizados em doentes com IRC não submetidos a diálise, tratados com epoetina alfa, a duração média da terapêutica foi de quase cinco meses. Estes doentes responderam à terapêutica com epoetina alfa de maneira semelhante à que foi observada em doentes submetidos a diálise. Os doentes com IRC não submetidos a diálise demonstraram um aumento do hematócrito sustido e dependente da dose quando a epoetina alfa foi administrada por via intravenosa ou por via subcutânea. Taxas semelhantes de aumento do hematócrito foram detetadas quando a epoetina alfa foi administrada por qualquer uma das vias. Além disso, doses de epoetina alfa de 75 a 150 UI/kg por semana demonstraram manter hematócritos de 36 a 38% durante até seis meses.

Nos 2 estudos com um intervalo prolongado de administração de epoetina alfa (3 vezes por semana, uma vez por semana, uma vez de 2 em 2 semanas, e uma vez de 4 em 4 semanas), alguns doentes com intervalos de administração mais prolongados não mantiveram níveis adequados de hemoglobina e atingiram os critérios de descontinuação definidos no protocolo para a hemoglobina (0% no grupo de uma vez por semana, 3,7% no grupo de uma vez de 2 em 2 semanas e 3,3% no grupo de uma vez de 4 em 4 semanas).

Um ensaio prospetivo aleatorizado avaliou 1.432 doentes com insuficiência renal crónica anémicos que não estavam a ser submetidos a diálise. Os doentes foram alocados para tratamento com epoetina alfa tendo como alvo um nível de manutenção da hemoglobina de 13,5 g/dl (mais elevado do que o nível de concentração de hemoglobina recomendado) ou de 11,3 g/dl. Ocorreu um acontecimento cardiovascular grave (morte, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva) em 125 (18%) dos 715 doentes no grupo da hemoglobina mais elevada em comparação com 97 (14%) nos 717 doentes no grupo da hemoglobina mais baixa (razão de risco [HR] 1,3, IC 95%: 1,0; 1,7; p = 0,03).

Foram efetuadas análises agrupadas *post-hoc* dos estudos clínicos com AEEs em doentes com insuficiência renal crónica (em doentes a fazerem diálise, sem estarem a fazer diálise, com diabetes e sem diabetes). Observou-se uma tendência para um aumento das estimativas de risco de mortalidade devido a todas as causas, acontecimentos cardiovasculares e vasculares cerebrais associados a doses cumulativas mais elevadas de AEEs independentemente do estado em termos de diabetes ou diálise (ver secção 4.2 e secção 4.4).

Tratamento de doentes com anemia induzida por quimioterapia

A epoetina alfa foi estudada em ensaios clínicos em doentes adultos oncológicos com anemia com tumores linfóides e sólidos, e em doentes submetidos a vários regimes quimioterapêuticos, incluindo regimes contendo platina e sem platina. Nestes ensaios, demonstrou-se que a epoetina alfa administrada 3 vezes por semana ou uma vez por semana aumenta a hemoglobina e diminui a necessidade de transfusões após o primeiro mês de terapêutica em doentes oncológicos com anemia. Em alguns estudos, a fase em dupla ocultação foi seguida de uma fase aberta durante a qual todos os doentes foram medicados com epoetina alfa, tendo-se observado uma manutenção do efeito.

A evidência disponível sugere que os doentes com neoplasias hematológicas malignas e com tumores sólidos respondem de modo equivalente à terapêutica com epoetina alfa e que os doentes com ou sem infiltração tumoral da medula óssea respondem de modo equivalente à terapêutica com epoetina alfa. A intensidade comparável da quimioterapia nos grupos da epoetina alfa e do placebo nos ensaios de quimioterapia foi demonstrada por uma área sob a curva do tempo dos neutrófilos semelhante em doentes tratados com epoetina alfa e em doentes tratados com placebo, assim como por uma proporção semelhante de doentes em grupos tratados com epoetina alfa e em grupos tratados com placebo cujas contagens absolutas de neutrófilos diminuíram para menos de 1.000 e de 500 células/ μ l.

Num ensaio prospetivo, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo conduzido em 375 doentes anémicos com diversas doenças malignas não mielóides em quimioterapia sem platina, houve uma redução significativa das sequelas relacionadas com a anemia (p. ex., fadiga, diminuição da energia e redução da atividade), medidas pelos seguintes instrumentos e escalas: escala geral de FACT-An (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia*), escala de fadiga FACT-An, e escala CLAS (*Cancer Linear Analogue Scale*). Dois outros ensaios de menores dimensões, aleatorizados e controlados por placebo, não conseguiram demonstrar uma melhoria significativa nos parâmetros de qualidade de vida nas escalas EORTC-QLQ-C30 ou CLAS, respetivamente.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram examinadas em cinco grandes estudos controlados envolvendo um total de 2.833 doentes, dos quais quatro foram estudos duplamente cegos controlados com placebo e um foi um estudo aberto. Os estudos recrutaram doentes que tinham sido tratados com quimioterapia (dois estudos) ou utilizaram populações de doentes nas quais os AEEs não estavam indicados: anemia em doentes com cancro que não estavam submetidos a quimioterapia e doentes com cancro do pescoço submetidos a radioterapia e doentes com cancro da cabeça e do pescoço submetidos a radioterapia. O nível de concentração de hemoglobina pretendido em dois estudos foi de > 13 g/dl

(8,1 mmol/l); nos restantes três estudos esta foi de 12 a 14 g/dl (7,5 a 8,7 mmol/l). No estudo aberto não houve diferença na sobrevivência geral entre os doentes tratados com a eritropoietina humana recombinante e os controlos. Nos quatro estudos controlados com placebo, as razões de perigo da sobrevivência geral foram de 1,25 e 2,47 a favor dos controlos. Estes estudos demonstraram uma mortalidade excessiva consistente inexplicada e estatisticamente significativa em doentes com anemia associada a vários cancros vulgares que receberam eritropoietina humana recombinante comparativamente aos controlos. O resultado da sobrevivência geral nos ensaios não conseguiu ser explicado de modo satisfatório pelas diferenças na incidência da trombose e das complicações relacionadas entre os doentes aos quais foi administrada a eritropoietina humana e os doentes no grupo de controlo.

Também foi realizada uma análise dos dados ao nível do doente em mais de 13.900 doentes com cancro (quimioterapia, radioterapia, quimioradioterapia ou nenhuma terapia) que participaram em 53 ensaios clínicos controlados envolvendo várias epoetinas. A meta-análise dos dados de sobrevivência geral produziu uma estimativa pontual da razão de perigo de 1,06 a favor dos controlos (95% IC: 1,00; 1,12; 53 ensaios e 13.933 doentes) e para os doentes com cancro submetidos a quimioterapia, a razão de perigo da sobrevivência geral foi de 1,04 (95% IC: 0,97; 1,11; 38 ensaios e 10.441 doentes). As meta-análises também indicam de forma consistente um aumento significativo do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos em doentes com cancro tratados com eritropoietina 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 de primeira ou de segunda linha. Tratou-se de um estudo de não inferioridade concebido para excluir um aumento de 15% do risco de progressão tumoral ou de morte no grupo da epoetina alfa mais cuidados padrão, em comparação com o grupo dos cuidados padrão isolados. No limiar de dados clínicos, a sobrevivência mediana sem progressão (PFS) por avaliação pelo investigador da progressão da doença foi de 7,4 meses em cada braço (HR 1,09, 95% CI: 0,99, 1,20), indicando que o objetivo do estudo não foi alcançado. Significativamente menos doentes receberam transfusões de glóbulos vermelhos no braço da epoetina alfa mais cuidados padrão (5,8% versus 11,4%); contudo, significativamente mais doentes sofreram acontecimentos vasculares trombóticos no braço da epoetina alfa mais cuidados padrão (2,8% versus 1,4%). Na análise final, foram relatadas 1653 mortes. A sobrevivência geral mediana no grupo da epoetina alfa mais cuidados padrão foi de 17,8 meses em comparação com 18,0 meses no grupo de cuidados padrão isolados (HR 1,07, 95% CI: 0,97, 1,18). O tempo até à progressão (TTP) mediano, baseado na progressão da doença (PD) determinada pelo investigador, foi de 7,5 meses no grupo da epoetina alfa mais cuidados padrão e de 7,5 meses no grupo de cuidados padrão (HR 1,099, 95% CI: 0,998, 1,210). O TTP mediano, baseado na PD determinada pela Comissão de Revisão Independente, foi de 8,0 meses no grupo da epoetina alfa mais cuidados padrão e de 8,3 meses no grupo de cuidados padrão (HR 1,033, 95% CI: 0,924, 1,156).

Programa de pré-doação autóloga

O efeito da epoetina alfa em facilitar a doação de sangue autólogo em doentes com hematócritos baixos ($\leq 39\%$ e sem anemia subjacente devida a deficiência de ferro) com cirurgia ortopédica major programada foi avaliado num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 204 doentes e num estudo com ocultação única controlado com placebo em 55 doentes.

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

No estudo em ocultação única, os doentes foram tratados com epoetina alfa na dose de 300 UI/kg ou de 600 UI/kg ou com placebo, por via intravenosa uma vez por dia, em intervalos de 3 a 4 dias, durante 3 semanas (total de 6 doses). Os doentes tratados com epoetina alfa também foram capazes de

pré-depositar 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).

A terapêutica com epoetina alfa diminuiu o risco de exposição a sangue alogénico em 50% em comparação com os doentes que não receberam epoetina alfa.

Cirurgia eletiva ortopédica major

O efeito da epoetina alfa (300 UI/kg ou 100 UI/kg) na exposição a transfusões de sangue alogénico foi avaliado num ensaio clínico em dupla ocultação, controlado com placebo, realizado em doentes sem deficiência de ferro programados para cirurgia ortopédica eletiva major da anca ou do joelho. A epoetina alfa foi administrada por via subcutânea durante 10 dias antes da cirurgia, no dia da cirurgia e durante quatro dias após a cirurgia. Os doentes foram estratificados de acordo com a sua hemoglobina inicial (≤ 10 g/dl, > 10 a ≤ 13 g/dl e > 13 g/dl).

A epoetina alfa na dose de 300 UI/kg diminuiu significativamente o risco de transfusão alogénica em doentes com uma hemoglobina pré-tratamento de > 10 a ≤ 13 g/dl. Dezasseis por cento dos doentes tratados com 300 UI/kg, 23% dos doentes tratados com 100 UI/kg de epoetina alfa e 45% dos doentes tratados com placebo necessitaram de transfusão.

Num ensaio aberto, em grupos paralelos, em indivíduos adultos sem deficiência de ferro com uma hemoglobina pré-tratamento de ≥ 10 a ≤ 13 g/dl que estavam programados para cirurgia ortopédica major da anca ou do joelho, comparou a dose de 300 UI/kg de epoetina alfa por via subcutânea uma vez por dia durante 10 dias antes da cirurgia, no dia da cirurgia e durante quatro dias após a cirurgia com a dose de 600 UI/kg de epoetina alfa por via subcutânea uma vez por semana durante 3 semanas antes da cirurgia e no dia da cirurgia.

Desde o pré-tratamento até à pré-cirurgia, o aumento médio da hemoglobina no grupo tratado semanalmente com 600 UI/kg (1,44 g/dl) foi duas vezes maior do que o aumento observado no grupo tratado diariamente com 300 UI/kg (0,73 g/dl). Os níveis médios de hemoglobina foram semelhantes nos dois grupos de tratamento durante todo o período pós-cirúrgico.

A resposta eritropoiética observada em ambos os grupos de tratamento resultou em taxas transfusionais semelhantes (16% no grupo de 600 UI/kg por semana e 20% no grupo de 300 UI/kg por dia).

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

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

Os indivíduos foram categorizados por nível da eritropoietina sérica (sEPO) e por estado transfusional anterior no rastreio. As características essenciais no início do estudo para a categoria de < 200 mU/ml são apresentadas na tabela abaixo.

Características no início do estudo para indivíduos com sEPO < 200 mU/ml no rastreio

Total (N) ^b	Aleatorizado	
	Epoetina alfa	Placebo
	85 ^a	45
sEPO < 200 mU/ml no rastreio (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 de 95% para a média	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Transfusões anteriores		

Características no início do estudo para indivíduos com sEPO < 200 mU/ml no rastreio

Total (N) ^b	Aleatorizado	
	Epoetina alfa 85 ^a	Placebo 45
N	71	39
Sim	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 unidades de glóbulos vermelhos	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 e ≤ 4 unidades de glóbulos vermelhos	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 unidades de glóbulos vermelhos	1 (3,2%)	0
Não	40 (56,3%)	22 (56,4%)

^a os dados sobre a sEPO não estiveram disponíveis para um indivíduo

^b na categoria ≥ 200 mU/ml, estiveram presentes 13 indivíduos no grupo da epoetina alfa e 6 indivíduos no grupo do placebo

A resposta eritroide foi definida de acordo com os critérios do International Working Group (IWG) de 2006 como um aumento do nível da hemoglobina ≥ 1,5 g/dl em relação ao valor no início do estudo, ou uma redução das unidades de glóbulos vermelhos transfundidas igual ou superior a um número absoluto de 4 unidades a cada 8 semanas em comparação com as 8 semanas anteriores ao início do estudo, e uma duração da resposta igual ou superior a 8 semanas.

A resposta eritroide durante as primeiras 24 semanas do estudo foi demonstrada por 27/85 (31,8%) dos indivíduos no grupo da epoetina alfa em comparação com 2/45 (4,4%) dos indivíduos no grupo do placebo ($p < 0,001$). Todos os indivíduos com resposta foram posicionados na categoria sEPO < 200 mU/ml durante o rastreio. Nessa categoria, 20/40 (50%) indivíduos sem transfusões anteriores demonstraram resposta eritroide durante as primeiras 24 semanas, em comparação com 7/31 (22,6%) indivíduos com transfusões anteriores (dois indivíduos com transfusão anterior alcançaram o parâmetro de avaliação primário com base na redução das unidades de glóbulos vermelhos transfundidas igual ou superior a um número absoluto de 4 unidades a cada 8 semanas em comparação com as 8 semanas anteriores ao início do estudo).

O tempo mediano entre o início do estudo e a primeira transfusão foi maior (diferença estatisticamente significativa) 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 aumentou ainda mais no grupo da epoetina alfa (142 vs. 50 dias, $p = 0,007$). A percentagem de indivíduos que receberam transfusões no grupo da epoetina alfa diminuiu de 51,8% nas 8 semanas anteriores ao início do estudo para 24,7% entre as semanas 16 e 24, em comparação com o grupo do placebo onde se observou um aumento da taxa de transfusões de 48,9% para 54,1% nos mesmos períodos de tempo.

População pediátrica

Insuficiência renal crónica

A epoetina alfa foi avaliada num estudo clínico de 52 semanas, num intervalo de doses sem ocultação, não aleatorizado, aberto, em doentes pediátricos com IRC submetidos a hemodiálise. A idade mediana dos doentes incluídos no estudo era 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 em 2 ou 3 doses divididas pós-diálise, tituladas em 75 UI/kg/semana em intervalos de 4 semanas (até um máximo de 300 UI/kg/semana) até atingir um aumento da hemoglobina de 1 g/dl/mês. O intervalo de concentração de hemoglobina desejado era de 9,6 a 11,2 g/dl. Oitenta e um por cento dos doentes obteve o nível de concentração da hemoglobina. O tempo mediano até ao alvo foi de 11 semanas e a dose mediana ao atingir-se o alvo foi de 150 UI/kg/semana. Dos doentes que atingiram o alvo, 90% fê-lo com um regime posológico de 3 vezes por semana.

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

Os dados clínicos com administração por via subcutânea em crianças são limitados. Em 5 estudos abertos, não controlados e de pequena dimensão (o número de doentes variou entre 9-22, total N = 72), foi administrada epoetina alfa por via subcutânea em crianças com doses iniciais de 100 UI/kg/semana a 150 UI/kg/semana, com possibilidade de aumento até 300 UI/kg/semana. Nestes estudos, a maioria dos doentes estavam em fase pré-diálise (N = 44), 27 doentes estavam a fazer diálise peritoneal e 2 estavam a fazer hemodiálise, com idades entre os 4 meses e os 17 anos. No geral, estes estudos apresentam limitações metodológicas mas o tratamento foi associado a tendências positivas no sentido de níveis de hemoglobina mais elevados. Não foram notificadas reações adversas inesperadas (ver secção 4.2).

Anemia induzida pela quimioterapia

Avaliou-se a epoetina alfa 600 UI/kg (administrada por via intravenosa ou subcutânea uma vez por semana) num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de 16 semanas e num estudo aleatorizado, controlado, aberto, de 20 semanas em doentes pediátricos anémicos a receber quimioterapia mielossupressora para o tratamento de várias doenças malignas não mieloides infantis.

No estudo de 16 semanas (n = 222), não houve um efeito estatisticamente significativo nos doentes tratados com epoetina alfa, no que diz respeito às pontuações relatadas pelo doente ou pelos pais através das pontuações do Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida ou Módulo de Cancro, em comparação com o placebo (parâmetro de avaliação primário da eficácia). Além disso, não houve uma diferença estatística entre a proporção de doentes que necessitaram de transfusões de glóbulos vermelhos entre os grupos da epoetina alfa e do placebo.

No estudo de 20 semanas (n = 225), não foi observada uma diferença significativa no parâmetro de avaliação primária da eficácia, ou seja, na proporção de doentes que necessitaram de uma transfusão de glóbulos vermelhos após o dia 28 (62% dos doentes tratados com epoetina alfa *versus* 69% dos doentes tratados com terapêutica padrão).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após injeção subcutânea, os níveis séricos de epoetina alfa atingiram um pico entre 12 e 18 horas pós-dose. Não houve acumulação após a administração de doses múltiplas de 600 UI/kg administradas semanalmente por via subcutânea.

A biodisponibilidade absoluta da injeção subcutânea de epoetina alfa 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 administração intravenosa de epoetina alfa em indivíduos com insuficiência renal crónica, o volume de distribuição variou desde 57-107 ml/kg após administração única (12 UI/kg) até 42-64 ml/kg após administração múltipla (48-192 UI/kg), respetivamente. Portanto, o volume de distribuição é ligeiramente superior ao espaço plasmático.

Eliminação

A semivida da epoetina alfa após a administração intravenosa de doses múltiplas é de aproximadamente 4 horas em indivíduos saudáveis.

Calcula-se que a semivida para a via subcutânea seja de aproximadamente 24 horas em indivíduos saudáveis.

As CL/F médias nos regimes de 150 UI/kg 3 vezes por semana e de 40.000 UI uma vez por semana em indivíduos saudáveis foram de 31,2 e de 12,6 ml/h/kg, respetivamente. As CL/F médias nos regimes de 150 UI/kg 3 vezes por semana e de 40.000 UI uma vez por semana nos indivíduos

oncológicos com anemia foram de 45,8 e de 11,3 ml/h/kg, respetivamente. Na maioria dos doentes oncológicos com anemia submetidos a quimioterapia cíclica, a CL/F foi mais baixa após doses subcutâneas de 40.000 UI uma vez por semana e de 150 UI/kg 3 vezes por semana em comparação com os valores em indivíduos saudáveis.

Linearidade/não linearidade

Em indivíduos saudáveis, observou-se um aumento proporcional à dose das concentrações séricas da epoetina alfa após administração intravenosa de 150 e de 300 UI/kg, 3 vezes por semana. A administração de doses únicas de epoetina alfa de 300 a 2.400 UI/kg resultou numa relação linear entre a C_{max} média e a dose e entre a AUC média e a dose. Observou-se uma relação inversa entre a depuração aparente e a dose em indivíduos saudáveis.

Em estudos que exploraram o prolongamento do intervalo de administração (40.000 UI uma vez por semana e 80.000, 100.000, e 120.000 UI duas vezes por semana), observou-se uma relação linear mas não proporcional à dose entre a C_{max} média e a dose, e entre a AUC média e a dose no estado de equilíbrio.

Relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas

A epoetina alfa tem um efeito relacionado com a dose sobre os 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 indivíduos pediátricos com insuficiência renal crónica após administração intravenosa de doses múltiplas de epoetina alfa. O perfil farmacocinético da epoetina alfa em crianças e adolescentes parece ser semelhante ao dos adultos.

Os dados farmacocinéticos em recém-nascidos são limitados.

Um estudo realizado com 7 recém-nascidos prematuros de muito baixo peso e 10 adultos saudáveis que receberam eritropoietina i.v. 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 aproximadamente 3 vezes superior nos recém-nascidos prematuros do que nos adultos saudáveis.

Compromisso renal

Em doentes com insuficiência renal, a semivida da epoetina alfa 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, a terapêutica com epoetina alfa foi associada a fibrose da medula óssea subclínica. A fibrose da medula óssea é uma complicação conhecida da insuficiência renal crónica no ser humano e pode estar relacionada com hiperparatiroidismo secundário ou fatores desconhecidos. A incidência de 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 mutação de genes em bactérias (teste de Ames), aberrações cromossómicas em células de mamífero, no micronúcleo em ratinhos ou mutação de genes no loco HGPR1.

Não foram realizados estudos prolongados de carcinogenicidade. Descrições contraditórias na literatura, baseadas em resultados *in vitro* a partir de amostras de tumores humanos, sugerem que as eritropoietinas podem desempenhar um papel como fatores de proliferação de tumores. A sua importância é duvidosa na situação clínica.

Em culturas celulares de células de medula óssea humana, a epoetina alfa estimula especificamente a eritropoiese e não afeta a leucopoiese. Não foi possível detetar ações citotóxicas da epoetina alfa sobre as células da medula óssea.

Demonstrou-se, em estudos em animais, que a epoetina alfa diminui o peso fetal, atrasa a ossificação e aumenta a mortalidade fetal quando administrada em doses semanais aproximadamente 20 vezes a dose semanal humana recomendada. Estas alterações são interpretadas como sendo secundárias à diminuição do ganho de peso materno e a sua significância para o ser humano é desconhecida dados os níveis de doses terapêuticas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado

Fosfato dissódico di-hidratado

Cloreto de sódio

Glicina

Polissorbato 80

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C). Este intervalo de temperaturas deve ser rigorosamente mantido até à administração ao doente.

Para utilização em ambulatório, o medicamento pode ser retirado do frigorífico, sem ser novamente colocado no mesmo, 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, o mesmo deve ser eliminado.

Não congelar ou agitar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringas pré-cheias (vidro tipo I), com ou sem uma proteção de segurança para a agulha, com uma rolha tipo êmbolo (borracha com face em Teflon) seladas num blister.

Epoetin alfa HEXAL 1.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

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

Embalagens de 1 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 2.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 1 ml de solução.

Embalagens de 1 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 3.000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 0,3 ml de solução.
Embalagens de 1 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 4.000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 0,4 ml de solução.
Embalagens de 1 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 5.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.
Embalagens de 1 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 6.000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 0,6 ml de solução.
Embalagens de 1 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 7.000 UI/0,7 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 0,7 ml de solução.
Embalagens de 1 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 8.000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 0,8 ml de solução.
Embalagens de 1 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 9.000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 0,9 ml de solução.
Embalagens de 1 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 10.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 1 ml de solução.
Embalagens de 1 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 20.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.
Embalagens de 1, 4 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 30.000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 0,75 ml de solução.
Embalagens de 1, 4 ou 6 seringas.

Epoetin alfa HEXAL 40.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 1 ml de solução.

Embalagens de 1, 4 ou 6 seringas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Epoetin alfa HEXAL não deve ser utilizado e ser eliminado

- se o líquido apresentar coloração ou se conseguir observar partículas a flutuarem,
- se o selo estiver quebrado,
- se souber ou achar que pode ter sido congelado acidentalmente ou se tiver havido um problema no frigorífico.

As seringas pré-cheias estão prontas a utilizar (ver secção 4.2). A seringa pré-cheia não deve ser agitada. As seringas estão gravadas em relevo com anéis de graduação para facilitar a utilização

parcial, caso seja necessário. Cada anel de graduação corresponde a um volume de 0,1 ml. O medicamento destina-se exclusivamente a utilização única. Retire apenas uma dose de Epoetin alfa HEXAL de cada seringa eliminando a solução não desejada antes da injeção.

Utilização da seringa pré-cheia com uma proteção de segurança da agulha

A proteção de segurança da agulha cobre a agulha após a injeção para prevenir lesões por picada. Isto não afeta a operação normal da seringa. Prima o êmbolo lenta e continuamente até ter sido administrada a dose completa e o êmbolo não poder ser mais premido. Enquanto mantém a pressão no êmbolo, remova a seringa do doente. A proteção de segurança da agulha irá cobrir a agulha quando libertar o êmbolo.

Utilização da seringa pré-cheia sem uma proteção de segurança da agulha

Administrar a dose de acordo com o protocolo padrão.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Alemanha

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

Epoetin alfa HEXAL 1.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/411/001

EU/1/07/411/002

EU/1/07/411/027

EU/1/07/411/028

Epoetin alfa HEXAL 2.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

Epoetin alfa HEXAL 3.000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/411/005

EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031

EU/1/07/411/032

Epoetin alfa HEXAL 4.000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/411/007

EU/1/07/411/008

EU/1/07/411/033

EU/1/07/411/034

Epoetin alfa HEXAL 5.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/411/009
EU/1/07/411/010
EU/1/07/411/035
EU/1/07/411/036

Epoetin alfa HEXAL 6.000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/411/011
EU/1/07/411/012
EU/1/07/411/037
EU/1/07/411/038

Epoetin alfa HEXAL 7.000 UI/0,7 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/411/017
EU/1/07/411/018
EU/1/07/411/039
EU/1/07/411/040

Epoetin alfa HEXAL 8.000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/411/013
EU/1/07/411/014
EU/1/07/411/041
EU/1/07/411/042

Epoetin alfa HEXAL 9.000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/411/019
EU/1/07/411/020
EU/1/07/411/043
EU/1/07/411/044

Epoetin alfa HEXAL 10.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/411/015
EU/1/07/411/016
EU/1/07/411/045
EU/1/07/411/046

Epoetin alfa HEXAL 20.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/411/021
EU/1/07/411/022
EU/1/07/411/047
EU/1/07/411/053
EU/1/07/411/048

Epoetin alfa HEXAL 30.000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/411/023
EU/1/07/411/024
EU/1/07/411/049
EU/1/07/411/054
EU/1/07/411/050

Epoetin alfa HEXAL 40.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/07/411/025
EU/1/07/411/026
EU/1/07/411/051
EU/1/07/411/055
EU/1/07/411/052

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

Data da primeira autorização: 28 de agosto de 2007

Data da última renovação: 18 de junho de 2012

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lek Pharmaceuticals d.d.
Kolodvorska 27
SI-1234 Menges
Eslovénia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Áustria

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 1.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 1.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 8,4 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 0,5 ml

6 seringas pré-cheias de 0,5 ml

1 seringa pré-cheia de 0,5 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 0,5 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).
Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/001
EU/1/07/411/002
EU/1/07/411/027
EU/1/07/411/028

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 1.000 ui/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 1.000 UI/0,5 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 2.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 1 ml contém 2.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 16,8 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 1 ml

6 seringas pré-cheias de 1 ml

1 seringa pré-cheia de 1 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 1 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/003

EU/1/07/411/004

EU/1/07/411/029

EU/1/07/411/030

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 2.000 ui/1 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 2.000 UI/1 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 3.000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 0,3 ml contém 3.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 25,2 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 0,3 ml

6 seringas pré-cheias de 0,3 ml

1 seringa pré-cheia de 0,3 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 0,3 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/005

EU/1/07/411/006

EU/1/07/411/031

EU/1/07/411/032

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 3.000 ui/0,3 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 3.000 UI/0,3 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 4.000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 4.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 33,6 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 0,4 ml

6 seringas pré-cheias de 0,4 ml

1 seringa pré-cheia de 0,4 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 0,4 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/007

EU/1/07/411/008

EU/1/07/411/033

EU/1/07/411/034

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 4.000 ui/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 4.000 UI/0,4 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 5.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 5.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 42,0 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 0,5 ml

6 seringas pré-cheias de 0,5 ml

1 seringa pré-cheia de 0,5 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 0,5 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/009

EU/1/07/411/010

EU/1/07/411/035

EU/1/07/411/036

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 5.000 ui/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 5.000 UI/0,5 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 6.000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 0,6 ml contém 6.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 50,4 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 0,6 ml

6 seringas pré-cheias de 0,6 ml

1 seringa pré-cheia de 0,6 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 0,6 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/011

EU/1/07/411/012

EU/1/07/411/037

EU/1/07/411/038

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 6.000 ui/0,6 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 6.000 UI/0,6 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 7.000 UI/0,7 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 0,7 ml contém 7.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 58,8 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 0,7 ml

6 seringas pré-cheias de 0,7 ml

1 seringa pré-cheia de 0,7 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 0,7 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/017

EU/1/07/411/018

EU/1/07/411/039

EU/1/07/411/040

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 7.000 ui/0,7 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 7.000 UI/0,7 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 8.000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 0,8 ml contém 8.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 67,2 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 0,8 ml

6 seringas pré-cheias de 0,8 ml

1 seringa pré-cheia de 0,8 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 0,8 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/013

EU/1/07/411/014

EU/1/07/411/041

EU/1/07/411/042

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 8.000 ui/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 8.000 UI/0,8 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 9.000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 0,9 ml contém 9.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 75,6 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 0,9 ml

6 seringas pré-cheias de 0,9 ml

1 seringa pré-cheia de 0,9 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 0,9 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/019

EU/1/07/411/020

EU/1/07/411/043

EU/1/07/411/044

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 9.000 ui/0,9 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 9.000 UI/0,9 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 10.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 1 ml contém 10.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 84,0 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 1 ml

6 seringas pré-cheias de 1 ml

1 seringa pré-cheia de 1 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 1 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/015

EU/1/07/411/016

EU/1/07/411/045

EU/1/07/411/046

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 10.000 ui/1 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO– DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 10.000 UI/1 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 20.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 20.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 168,0 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 0,5 ml

6 seringas pré-cheias de 0,5 ml

1 seringa pré-cheia de 0,5 ml com proteção de segurança da agulha

4 seringas pré-cheias de 0,5 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 0,5 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/021

EU/1/07/411/022

EU/1/07/411/047

EU/1/07/411/048

EU/1/07/411/053

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 20.000 ui/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 20.000 UI/0,5 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 30.000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 0,75 ml contém 30.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 252,0 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 0,75 ml

6 seringas pré-cheias de 0,75 ml

1 seringa pré-cheia de 0,75 ml com proteção de segurança da agulha

4 seringas pré-cheias de 0,75 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 0,75 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/023

EU/1/07/411/024

EU/1/07/411/049

EU/1/07/411/050

EU/1/07/411/054

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 30.000 ui/0,75 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 30.000 UI/0,75 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Epoetin alfa HEXAL 40.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia de 1 ml contém 40.000 unidades internacionais (UI) correspondendo a 336,0 microgramas de epoetina alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia de 1 ml

6 seringas pré-cheias de 1 ml

1 seringa pré-cheia de 1 ml com proteção de segurança da agulha

4 seringas pré-cheias de 1 ml com proteção de segurança da agulha

6 seringas pré-cheias de 1 ml com proteção de segurança da agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso subcutâneo e intravenoso.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hexal AG, Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen, Alemanha

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

EU/1/07/411/025

EU/1/07/411/026

EU/1/07/411/051

EU/1/07/411/052

EU/1/07/411/055

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Epoetin alfa HEXAL 40.000 ui/1 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO/SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Epoetin alfa HEXAL 40.000 UI/1 ml injetável

Epoetina alfa
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Epoetin alfa HEXAL 1.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 2.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 3.000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 4.000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 5.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 6.000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 7.000 UI/0,7 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 8.000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 9.000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 10.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 20.000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 30.000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetin alfa HEXAL 40.000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Epoetina alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Epoetin alfa HEXAL e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Epoetin alfa HEXAL
3. Como utilizar Epoetin alfa HEXAL
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Epoetin alfa HEXAL
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Epoetin alfa HEXAL e para que é utilizado

Epoetin alfa HEXAL contém a substância ativa epoetina alfa, uma proteína que estimula a medula óssea para produzir mais glóbulos vermelhos que contêm hemoglobina (uma substância que transporta oxigénio). Epoetina alfa é uma cópia da proteína humana eritropoietina e atua da mesma forma.

Epoetin alfa HEXAL é utilizado para tratar a anemia sintomática causada por doença dos rins:

- em crianças em hemodiálise
- em adultos em hemodiálise ou diálise peritoneal
- em adultos com anemia grave ainda não submetidos a diálise

Se tem uma doença renal, pode ter poucos glóbulos vermelhos se os seus rins não produzirem eritropoietina suficiente (necessária para a produção de glóbulos vermelhos). Epoetin alfa HEXAL é prescrito para estimular a sua medula óssea a produzir mais glóbulos vermelhos.

Epoetin alfa HEXAL é utilizado para tratar a anemia em adultos a receber quimioterapia para tratamento de tumores sólidos, linfoma maligno ou mieloma múltiplo (cancro da medula óssea) que possam ter necessidade de uma transfusão de sangue. Epoetin alfa HEXAL pode diminuir a necessidade de transfusões de sangue nestes doentes.

Epoetin alfa HEXAL é utilizado em adultos com anemia moderada que doam algum do seu sangue antes da cirurgia para que este lhes seja administrado novamente durante ou após a operação. Como Epoetin alfa HEXAL estimula a produção de glóbulos vermelhos, os médicos podem colher mais sangue destas pessoas.

Epoetin alfa HEXAL é utilizado em adultos com anemia moderada que vão ser submetidos a grande cirurgia ortopédica (por exemplo, operações de substituição da anca ou do joelho), para reduzir a necessidade potencial de transfusões sanguíneas.

Epoetin alfa HEXAL é utilizado para tratar a anemia em adultos com uma afeção da medula óssea que provoca uma perturbação grave na criação de células sanguíneas (síndrome mielodisplásica). Epoetin alfa HEXAL pode reduzir a necessidade de uma transfusão de sangue.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Epoetin alfa HEXAL

Não utilize Epoetin alfa HEXAL:

- **se tem alergia** à epoetina alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se lhe tiver sido diagnosticada Aplasia Eritroide Pura** (a medula óssea não pode produzir glóbulos vermelhos suficientes) após o tratamento prévio com qualquer medicamento que estimule a produção de glóbulos vermelhos (incluindo Epoetin alfa HEXAL), ver secção 4.
- **se tiver tensão arterial elevada** não adequadamente controlada com medicamentos.
- para estimular a produção de glóbulos vermelhos (para que os médicos lhe possam tirar mais sangue) **se não puder receber transfusões com o seu próprio sangue** durante ou após a cirurgia.
- **se vai ser submetido a grande cirurgia ortopédica eletiva** (como cirurgia da anca ou do joelho) e:
 - tiver uma doença cardíaca grave
 - tiver problemas graves nas veias e nas artérias
 - teve recentemente um ataque cardíaco ou trombose
 - não pode tomar medicamentos para tornar o sangue mais fluidoEpoetin alfa HEXAL pode não ser adequado para si. Fale com o seu médico. Enquanto estão a utilizar Epoetin alfa HEXAL, algumas pessoas necessitam de medicamentos para reduzirem o risco de coágulos sanguíneos. **Se não pode tomar medicamentos que evitam a coagulação sanguínea, não deve tomar Epoetin alfa HEXAL.**

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL e outros medicamentos que estimulam a produção de glóbulos vermelhos podem aumentar o risco de desenvolvimento de coágulos de sangue em todos os doentes. Este risco pode ser mais elevado se tiver outros fatores de risco para desenvolver coágulos de sangue (por exemplo, se tiver tido um coágulo de sangue no passado ou se tiver excesso de peso, tiver diabetes, tiver uma doença do coração ou se estiver acamado durante um período prolongado devido a

uma cirurgia ou doença). Informe o seu médico sobre qualquer um destes problemas. O seu médico dir-lhe-á se Epoetin alfa HEXAL é adequado para si.

É importante informar o seu médico se alguma das seguintes situações se aplicar a si. É possível que ainda possa utilizar Epoetin alfa HEXAL, mas consulte primeiro o seu médico.

Se sabe que sofre ou sofreu de:

- **tensão arterial elevada;**
- **ataques epiléticos ou convulsões;**
- **doença hepática;**
- **anemia de outras causas;**
- **porfíria (uma doença rara do sangue).**

Se é doente oncológico esteja ciente que os medicamentos que estimulam a produção de glóbulos vermelhos (como Epoetin alfa HEXAL) podem atuar como um fator de crescimento e portanto, em teoria, podem afetar a progressão do seu cancro.

Dependendo da sua situação individual, pode ser preferível uma transfusão de sangue. Discuta este assunto com o seu médico.

Se é um doente com hepatite C e recebe interferão e ribavirina, deve discutir este assunto com o seu médico uma vez que a combinação de epoetina alfa com interferão e ribavirina conduziu, em casos raros, a uma perda do efeito e ao desenvolvimento de uma doença chamada aplasia eritroide pura (AEP), uma forma grave de anemia. Epoetin alfa HEXAL não está aprovado no tratamento da anemia associada a hepatite C.

Se é um doente com insuficiência renal crónica e, em particular, se não responde de forma adequada ao Epoetin alfa HEXAL, o seu médico verificará a sua dose de Epoetin alfa HEXAL uma vez que o aumento repetido da sua dose de Epoetin alfa HEXAL, se não estiver a responder ao tratamento, poderá aumentar o risco de ter problemas de coração ou dos vasos sanguíneos e pode aumentar o risco de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte.

Se é doente oncológico, esteja ciente de que a utilização de Epoetin alfa HEXAL pode estar associada a uma sobrevivência reduzida e a uma taxa de morte superior em doentes com cancro da cabeça e pescoço e cancro da mama metastático a receberem quimioterapia.

Tome especial cuidado com outros medicamentos que estimulam a produção de glóbulos vermelhos:

Epoetin alfa HEXAL pertence a um grupo de medicamentos que estimulam a produção de glóbulos vermelhos tal como a proteína humana eritropoietina o faz. O seu profissional de saúde registará sempre o medicamento exato que está a utilizar. Se, durante o seu tratamento, lhe for administrado outro medicamento deste grupo que não seja Epoetin alfa HEXAL, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de o utilizar.

Ter especial cuidado com Epoetin alfa HEXAL:

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação com tratamento com epoetina.

SSJ/NET pode aparecer inicialmente sob a forma de manchas avermelhadas tipo alvo ou manchas circulares, muitas vezes com bolhas centrais no tronco. Também podem ocorrer úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos (olhos vermelhos e inchados). Estas erupções cutâneas graves são muitas vezes precedidas de febre e/ou sintomas de tipo gripal. As erupções cutâneas podem evoluir para uma descamação generalizada da pele e complicações potencialmente fatais.

Se desenvolver uma erupção cutânea grave ou outro destes sintomas cutâneos, pare de tomar Epoetin alfa HEXAL e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.

Outros medicamentos e Epoetin alfa HEXAL

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se estiver a tomar um medicamento chamado ciclosporina (utilizado, p. ex., após transplantes renais), o seu médico poderá pedir análises sanguíneas para verificar o nível de ciclosporina enquanto estiver a tomar Epoetin alfa HEXAL.

Os suplementos de ferro e outros estimulantes sanguíneos podem aumentar a eficácia de Epoetin alfa HEXAL. O seu médico decidirá se os deve tomar.

Se consultar um médico de um hospital ou de uma clínica ou o médico de família, informe-os de que está a fazer o tratamento com Epoetin alfa HEXAL. Este pode afetar outros tratamentos ou os resultados de análises.

Gravidez e amamentação

É importante informar o seu médico se alguma das seguintes situações se aplicar a si. É possível que ainda possa utilizar Epoetin alfa HEXAL, mas consulte primeiro o seu médico:

- **se está grávida** ou se pensa estar grávida.
- **se está a amamentar.**

Epoetin alfa HEXAL contém sódio:

Epoetin alfa HEXAL contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Epoetin alfa HEXAL

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

O seu médico realizou análises sanguíneas e decidiu que você necessita de Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL pode ser administrado por injeção:

- numa veia **ou** num tubo que entra numa veia (via intravenosa)
- **ou** sob a pele (via subcutânea).

O seu médico decidirá como Epoetin alfa HEXAL será injetado. Normalmente, as injeções ser-lhe-ão dadas por um médico, um enfermeiro ou outro profissional de saúde. Algumas pessoas, dependendo do motivo porque necessitam do tratamento com Epoetin alfa HEXAL, podem posteriormente aprender como injetar-se a si próprias sob a pele: ver Instruções sobre como se injetar a si próprio com Epoetin alfa HEXAL no fim deste folheto informativo.

Epoetin alfa HEXAL não deve ser utilizado:

- após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior
- se sabe ou pensa que pode ter sido congelado acidentalmente ou
- se houve uma falha no frigorífico.

A dose de Epoetin alfa HEXAL que recebe baseia-se no seu peso corporal em quilogramas. A causa da sua anemia também é um fator na decisão do seu médico relativamente à dose correta.

O seu médico controlará a sua tensão arterial regularmente enquanto estiver a utilizar Epoetin alfa HEXAL.

Pessoas com doença renal

- O seu médico irá manter o seu nível de hemoglobina entre 10 e 12 g/dl uma vez que um nível elevado de hemoglobina pode aumentar o risco de coágulos sanguíneos e morte. Nas crianças, o nível de hemoglobina deve ser mantido entre 9,5 e 11 g/dl.
- **A dose inicial habitual** de Epoetin alfa HEXAL para adultos e crianças é de 50 Unidades Internacionais (UI) por quilograma (/kg) de peso corporal dada três vezes por semana. Em doentes em diálise peritoneal, Epoetin alfa HEXAL pode ser administrado duas vezes por semana.
- Em adultos e crianças, Epoetin alfa HEXAL é administrado na forma de injeção quer numa veia (via intravenosa) ou num tubo que entra numa veia. Quando este acesso (através de uma veia ou tubo) não está prontamente disponível, o seu médico pode decidir que Epoetin alfa HEXAL deve ser injetado sob a pele (via subcutânea). Esta situação inclui doentes a fazerem diálise e doentes ainda não submetidos a diálise.
- O seu médico pedirá análises ao sangue regulares para ver como a sua anemia está a responder e poderá ajustar a dose, normalmente com uma frequência não superior a cada quatro semanas. Deve ser evitado um aumento da hemoglobina superior a 2 g/dl durante um período de quatro semanas.
- Logo que a anemia tiver sido corrigida, o seu médico continuará a controlar regularmente o seu sangue. A sua dose de Epoetin alfa HEXAL e a frequência de administração podem ser novamente ajustadas para manter a sua resposta ao tratamento. O seu médico utilizará a dose eficaz mais baixa para controlar os sintomas da sua anemia.
- Se não responder de forma adequada ao Epoetin alfa HEXAL, o seu médico verificará a sua dose e informá-lo-á se precisa de mudar a sua dose de Epoetin alfa HEXAL.
- Se tiver um intervalo posológico mais alargado (superior a uma vez por semana) de Epoetin alfa HEXAL, pode não manter níveis adequados de hemoglobina e pode necessitar de um aumento da dose ou frequência de administração de Epoetin alfa HEXAL.
- Podem ser-lhe dados suplementos de ferro antes e durante o tratamento com Epoetin alfa HEXAL para o tornar mais eficaz.
- Se estiver a fazer tratamento de diálise quando iniciar o tratamento com Epoetin alfa HEXAL, o seu regime de diálise pode necessitar de ser ajustado, ficando essa decisão a cargo do seu médico.

Adultos submetidos a quimioterapia

- O seu médico pode iniciar o tratamento com Epoetin alfa HEXAL se a sua hemoglobina for de 10 g/dl ou inferior.
- O seu médico manterá o seu nível de hemoglobina entre 10 e 12 g/dl uma vez que um nível elevado de hemoglobina pode aumentar o risco de coágulos de sangue ou de morte.
- A dose inicial é de 150 UI por quilograma de peso corporal três vezes por semana **ou** de 450 UI por quilograma de peso corporal uma vez por semana.
- Epoetin alfa HEXAL é administrado através de injeção sob a pele.
- O seu médico pedirá análises ao sangue e poderá ajustar a dose, dependendo da forma como a sua anemia responde ao tratamento com Epoetin alfa HEXAL.
- Poderão ser-lhe dados suplementos de ferro antes e durante o tratamento com Epoetin alfa HEXAL para o tornar mais eficaz.
- Normalmente, continuará com o tratamento com Epoetin alfa HEXAL durante um mês após o final da quimioterapia.

Adultos dadores de sangue

- **A dose habitual** é de 600 UI por quilograma de peso corporal duas vezes por semana.
- Epoetin alfa HEXAL é administrado por injeção numa veia imediatamente depois de ter doado sangue, durante 3 semanas antes da cirurgia.

- Poderão ser-lhe administrados suplementos de ferro antes e durante o tratamento com Epoetin alfa HEXAL para o tornar mais eficaz.

Adultos com grande cirurgia ortopédica programada

- **A dose recomendada** é de 600 UI por quilograma de peso corporal uma vez por semana.
- Epoetin alfa HEXAL é dado através de injeção sob a pele todas as semanas durante três semanas antes da cirurgia e no dia da cirurgia.
- Se houver necessidade médica de reduzir o tempo antes da sua operação, ser-lhe-á administrada uma dose diária de 300 UI/kg durante até dez dias antes da cirurgia, no dia da cirurgia e durante quatro dias imediatamente a seguir.
- Se as análises ao sangue demonstrarem que a sua hemoglobina está demasiado alta antes da operação, o tratamento será interrompido.
- Poderão ser-lhe administrados suplementos de ferro antes e durante o tratamento com Epoetin alfa HEXAL para o tornar mais eficaz.

Adultos com síndrome mielodisplásica

- O seu médico pode iniciar o tratamento com Epoetin alfa HEXAL se a sua hemoglobina for de 10 g/dl ou inferior. O tratamento tem por objetivo manter o nível de hemoglobina entre 10 e 12 g/dl, uma vez que um nível de hemoglobina superior poderá aumentar o risco de coágulos sanguíneos e morte.
- Epoetin alfa HEXAL é administrado através de injeção sob a pele.
- A dose inicial é de 450 UI por quilograma de peso corporal, uma vez por semana.
- O seu médico pedirá análises ao sangue e poderá ajustar a dose, dependendo da forma como a sua anemia responde ao tratamento com Epoetin alfa HEXAL.

Instruções sobre como injetar Epoetin alfa HEXAL você mesmo

Quando o tratamento é iniciado, Epoetin alfa HEXAL é injetado normalmente por um médico ou um enfermeiro. Mais tarde, o seu médico poderá sugerir que você ou o seu prestador de cuidados aprendam a injetar Epoetin alfa HEXAL sob a pele (por via subcutânea).

- **Não tente injetar-se a si próprio a menos que tenha recebido formação para o fazer por um médico ou enfermeiro.**
- **Utilize sempre Epoetin alfa HEXAL exatamente de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro.**
- **Certifique-se de que injeta apenas a quantidade de líquido de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro.**
- **Utilize Epoetin alfa HEXAL apenas se tiver sido conservado corretamente, ver secção 5, Como conservar Epoetin alfa HEXAL.**
- **Antes de utilizar, deixe a seringa de Epoetin alfa HEXAL repousar até chegar à temperatura ambiente. Isto demora normalmente entre 15 a 30 minutos. Utilize a seringa no prazo de 3 dias depois de a retirar do frigorífico.**

Utilize apenas uma dose de Epoetin alfa HEXAL de cada seringa.

Se Epoetin alfa HEXAL for injetado sob a pele (subcutaneamente), a quantidade injetada não é normalmente superior a um mililitro (1 ml) numa única injeção.

Epoetin alfa HEXAL é administrado isoladamente e não misturado com outros líquidos para injetáveis.

Não agite as seringas de Epoetin alfa HEXAL. A agitação vigorosa prolongada pode danificar o medicamento. Se o medicamento tiver sido agitado vigorosamente, não o utilize.

As instruções sobre como injetar-se a si próprio com Epoetin alfa HEXAL encontram-se no fim do folheto.

Se utilizar mais Epoetin alfa HEXAL do que deveria

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se acha que foi injetado demasiado Epoetin alfa HEXAL. Os efeitos secundários de uma sobredosagem de Epoetin alfa HEXAL são improváveis.

Caso se tenha esquecido de utilizar Epoetin alfa HEXAL

Faça a injeção seguinte logo que se lembrar. Se faltar um dia para a injeção seguinte, esqueça a injeção omitida e prossiga com o seu plano normal. Não duplique as injeções para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se detetar qualquer um dos efeitos mencionados nesta lista.

Efeitos secundários muito frequentes

Estes podem afetar mais de 1 em 10 pessoas.

- **Diarreia**
- **Sensação de enjoo**
- **Vómitos**
- **Febre**
- **Congestão do trato respiratório**, como nariz entupido e dores de garganta, foi comunicada em doentes com doença renal ainda não submetidos a diálise.

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar até 1 em 10 pessoas.

- **Aumento da tensão arterial. Dores de cabeça** do tipo enxaqueca que aparecem subitamente, **sensação de confusão ou ataques convulsivos** podem ser sinais de um aumento súbito da tensão arterial. Este aumento exige tratamento urgente. A tensão arterial elevada pode necessitar de tratamento com medicamentos (ou ajuste da dose de medicamentos que já esteja a tomar para a tensão arterial elevada).
- **Coágulos de sangue** (incluindo trombose venosa profunda e embolia) que podem necessitar de tratamento urgente. Pode ter como sintomas **dor no peito, falta de ar e inchaço e vermelhidão dolorosos geralmente na perna**.
- **Tosse.**
- **Erupções cutâneas que podem ser causadas por uma reação alérgica**
- **Dor nos ossos ou nos músculos.**
- **Sintomas de tipo gripal**, como dores de cabeça, dores nas articulações, sensação de fraqueza, arrepios, cansaço e tonturas. Estes podem ser mais frequentes no início do tratamento. Se tiver estes sintomas durante a injeção na veia, uma administração mais lenta da injeção pode ajudar a evitá-los no futuro.
- **Vermelhidão, ardor e dor no local de injeção.**
- **Inchaço dos tornozelos, pés ou dedos das mãos.**
- **Dor na perna ou braço.**

Efeitos secundários pouco frequentes

Podem afetar até 1 em 100 pessoas.

- **Níveis altos de potássio no sangue** que podem causar um ritmo anormal do coração (este é um efeito secundário muito frequente em doentes a fazerem diálise)
- **Convulsões.**
- **Congestão nasal ou das vias aéreas.**
- **Reação alérgica.**
- **Urticária.**

Efeitos secundários raros

Estes podem afetar até 1 em 1.000 pessoas.

- **Sintomas de aplasia eritroide pura (AEP)**

AEP significa que a medula óssea não produz glóbulos vermelhos suficientes. A AEP causa **anemia súbita e grave. Os sintomas são:**

- **cansaço anormal,**
- **tonturas,**
- **falta de ar.**

A AEP foi comunicada muito raramente, sobretudo em doentes com doença renal após vários meses a anos de tratamento com epoetina alfa e com outros medicamentos que estimulam a produção de glóbulos vermelhos.

- Pode ocorrer um aumento dos níveis de pequenas células sanguíneas (chamadas plaquetas) que, normalmente, estão envolvidas na formação dos coágulos de sangue, especialmente no início do tratamento. O seu médico efetuará um controlo desta situação.
- Reação alérgica grave, podendo incluir:
 - inchaço da cara, lábios, boca, língua ou garganta,
 - dificuldade em engolir ou respirar,
 - erupção cutânea com comichão (urticária).
- Problema do sangue que pode causar dor, urina de cor escura ou maior sensibilidade da pele à luz solar (porfiria).

Se estiver a fazer hemodiálise:

- Podem formar-se **coágulos sanguíneos** (trombose) no shunt de diálise. Estes são mais prováveis se tiver uma tensão arterial baixa ou se a sua fístula tiver complicações.
- Também se podem formar **coágulos sanguíneos** no sistema de hemodiálise. O seu médico pode decidir aumentar a dose de heparina durante a diálise.

Foram notificadas erupções cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com tratamento à epoetina. Estas podem aparecer sob a forma de manchas avermelhadas tipo alvo ou manchas circulares, muitas vezes com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos, e podem ser precedidas de febre e sintomas de tipo gripal. Pare de utilizar Epoetin alfa HEXAL se desenvolver estes sintomas e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente. Ver também a secção 2.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se estiver consciente de qualquer um destes efeitos ou se detetar quaisquer outros efeitos enquanto estiver a receber tratamento com Epoetin alfa HEXAL.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Epoetin alfa HEXAL

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP.
- Conservar e transportar refrigerado (2°C-8°C).
- Pode tirar Epoetin alfa HEXAL do frigorífico e mantê-lo à temperatura ambiente (temperaturas inferiores a 25°C) durante não mais de 3 dias. Assim que a seringa tenha sido retirada do frigorífico e tenha atingido a temperatura ambiente (temperaturas inferiores a 25°C) deve ser utilizada dentro de 3 dias ou rejeitada.
- Não congelar nem agitar.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar

- que pode ter sido congelado acidentalmente ou
- que pode ter havido um problema no frigorífico,
- que o líquido apresenta coloração ou se conseguir observar partículas a flutuarem,
- que o selo está quebrado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Epoetin alfa HEXAL

- **A substância ativa é:** epoetina alfa (para quantidade, ver a tabela abaixo).
- **Os outros componentes são:** di-hidrogeno fosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, glicina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para injetáveis.

Qual o aspeto de Epoetin alfa HEXAL e conteúdo da embalagem

Epoetin alfa HEXAL é apresentado na forma de uma solução injetável límpida e incolor em seringas pré-cheias. As seringas são seladas num blister.

Apresentação	Apresentações correspondentes em quantidade/volume para cada dosagem	Quantidade de epoetina alfa
Seringas pré-cheias*	<u>2.000 UI/ml:</u> 1.000 UI/0,5 ml 2.000 UI/1 ml	8,4 microgramas 16,8 microgramas
	<u>10.000 UI/ml:</u> 3.000 UI/0,3 ml 4.000 UI/0,4 ml 5.000 UI/0,5 ml 6.000 UI/0,6 ml 7.000 UI/0,7 ml 8.000 UI/0,8 ml 9.000 UI/0,9 ml 10.000 UI/1 ml	25,2 microgramas 33,6 microgramas 42,0 microgramas 50,4 microgramas 58,8 microgramas 67,2 microgramas 75,6 microgramas 84,0 microgramas
	<u>40.000 UI/ml:</u> 20.000 UI/0,5 ml 30.000 UI/0,75 ml 40.000 UI/1 ml	168,0 microgramas 252,0 microgramas 336,0 microgramas

*Embalagens de 1, 4 ou 6 seringas pré-cheias com ou sem uma proteção de segurança da agulha. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Alemanha

Fabricante

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Áustria

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

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

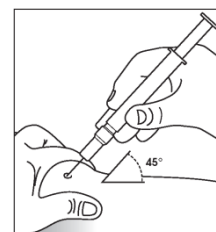
Instruções sobre como se injetar a si próprio (apenas para doentes com anemia sintomática causada por doença dos rins, para doentes adultos submetidos a quimioterapia, para doentes adultos programados para cirurgia ortopédica ou para doentes adultos com síndromes mielodisplásicas)

Esta secção contém informação sobre como administrar a si próprio uma injeção de Epoetin alfa HEXAL. **É importante que não tente dar a injeção a si próprio a não ser que tenha recebido formação especial do seu médico ou enfermeiro.** Epoetin alfa HEXAL é fornecido com ou sem uma proteção de segurança da agulha e ser-lhe-á mostrado, pelo seu médico ou enfermeiro, como o utilizar. Se tiver dúvidas sobre a administração da injeção ou se necessitar de esclarecimentos, peça ajuda ao seu médico ou enfermeiro.

1. Lave as mãos.
2. Retire uma seringa da embalagem e retire a cápsula de fecho protetora da agulha. As seringas estão gravadas em relevo com anéis de graduação para facilitar a utilização parcial, caso seja necessário. Cada anel de graduação corresponde a um volume de 0,1 ml. Se for necessário utilizar apenas parte do conteúdo da seringa, remova a solução não desejada antes da injeção.
3. Limpe a pele no local da injeção com um toalhete com álcool.
4. Forme uma prega cutânea apertando a pele entre o polegar e o indicador.
5. Insira a agulha na prega cutânea com um movimento rápido e firme. Injete a solução de Epoetin alfa HEXAL como lhe mostrou o seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Seringa pré-cheia sem proteção de segurança da agulha

6. Mantendo sempre a sua pele presa, prima o êmbolo lenta e continuamente.
7. Depois de injetar o líquido, retire a agulha e solte a pele. Aplique pressão sobre o local de injeção com uma compressa estéril seca.
8. Elimine o produto não utilizado ou os resíduos. Utilize cada seringa apenas para uma injeção.



Seringa pré-cheia com proteção de segurança da agulha

6. Mantendo sempre a sua pele presa, prima o êmbolo lenta e continuamente até toda a dose ter sido administrada e o êmbolo não poder ser mais premido. Não liberte a pressão do êmbolo!
7. Depois de injetar o líquido, retire a agulha ao mesmo tempo que mantém a pressão no êmbolo e solte a sua pele. Aplique pressão sobre o local de injeção com uma compressa estéril seca.
8. Largue o êmbolo. A proteção de segurança da agulha irá mover-se rapidamente para cobrir a agulha.
9. Elimine o produto não utilizado ou os resíduos. Utilize cada seringa apenas para uma injeção.

