



Anexo A

Recormon[®]
(betaepoetina)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável
10.0000 UI x 0,6 mL

Antianêmico

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

Recormon® 10.000 UI é apresentado em caixa com 6 seringas pré-enchidas + 6 agulhas de 27G1/2.

VIA SUBCUTÂNEA OU INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: Cada seringa pré-enchida de **Recormon®** 10.000 UI contém 10.000 unidades internacionais (UI) (equivalentes a 83 mcg) de betaepoetina em 0,6 mL de água para injeção.

Excipientes: ureia, cloreto de sódio, polissorbato 20, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de cálcio, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Recormon® é indicado:

- para tratamento da anemia associada com insuficiência renal crônica (anemia renal) nos pacientes em diálise;
- para o tratamento de anemia renal sintomática em pacientes que ainda não foram submetidos à diálise;
- para a prevenção da anemia em crianças prematuras de baixo peso, pesando por ocasião do nascimento entre 750 g a 1.500 g e com idade gestacional inferior a 34 semanas;
- para o tratamento de anemia sintomática em pacientes adultos que recebem quimioterapia para doenças malignas não mieloides, caso o valor de hemoglobina (Hb) seja ≤ 11 g/dL (6,83 mmol/L);
- para o aumento da produção de sangue autólogo de pacientes em programa de doação prévia (autotransusão).

Seu uso nessa indicação deve ser comparado com o risco aumentado de eventos tromboembólicos. O tratamento deve ser administrado somente a pacientes com anemia moderada (Hb 10 – 13 g/dL [6,21 – 8,07 mmol/L], sem deficiência de ferro) se os procedimentos de conservação de sangue não estiverem disponíveis ou forem insuficientes quando uma cirurgia eletiva de grande porte planejada requerer grande volume de sangue (quatro ou mais unidades de sangue para mulheres ou cinco ou mais unidades para homens).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos clínicos realizados com a betaepoetina demonstraram em pacientes com doenças malignas linfoides resposta de até 78%, sendo que a resposta foi definida como um aumento absoluto $\geq 6\%$ no hematócrito, ≥ 2 g/L no nível de hemoglobina e / ou eliminação da necessidade de transfusão. Do mesmo modo, índices de resposta de até 80% foram relatados em estudos de pacientes com tumores sólidos.¹

Os resultados agrupados de dois estudos multicêntricos, randomizados, duplos-cegos, controlados com placebo e que envolviam 229 pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise demonstraram superioridade na eficácia da betaepoetina intravenosa (até 150 UI/kg, três vezes por semana, por até 82 dias), em comparação com o placebo. O tratamento com betaepoetina foi associado com aumento significativamente maior nos níveis médios de hemoglobina em relação ao basal (54%) que o placebo (19%).²

Com relação à anemia associada a tratamento quimioterápico, a betaepoetina subcutânea (dose inicial de 450 UI/kg/semana ou 2.000 – 10.000 UI/dia) melhorou a anemia (aumentou os níveis de hemoglobina) e reduziu as necessidades de transfusão de sangue em estudos randomizados duplos-cegos ou abertos de 12 – 24 semanas de duração que envolviam 121 – 343 pacientes avaliáveis que estavam recebendo quimioterapia. A betaepoetina subcutânea (450 UI/semana) melhorou significativamente a qualidade de vida, especialmente nos pacientes que responderam ao tratamento com betaepoetina.³

A betaepoetina mostrou-se eficaz no tratamento da anemia associada a câncer de próstata avançado resistente a tratamento hormonal.⁴ O uso pré-operatório de eritropoietina juntamente com doação autóloga pré-operatória reduz a necessidade para transfusão alogeneica de sangue associada com artroplastia total articular (quadril ou joelho) de modo mais eficiente que a administração de eritropoietina ou de doação prévia isoladamente, conforme demonstrado em um

estudo de 240 pacientes, divididos em três grupos de tratamento. No grupo tratado com a associação de eritropoietina recombinante humana e doação autóloga pré-operatória, o índice de transfusão alogeneica foi de 11%, enquanto, no grupo tratado com eritropoietina isoladamente, o índice foi de 28%, e, no grupo tratado somente com doação pré-operatória autóloga, o índice foi de 33%.⁵

Um estudo multicêntrico controlado, cego, em 241 recém-nascidos prematuros de peso muito baixo mostrou que a necessidade de transfusão nos prematuros tratados com betaerpoetina foi de 0,87, em comparação com 1,25 no grupo de controle ($p = 0,013$). O índice de sucesso definido como ausência da necessidade de transfusão e hematócrito nunca inferior a 32%, foi de 4,1% no grupo de controle, em comparação com 27,5% no grupo tratado com betaerpoetina ($p = 0,008$).⁶

Pacientes com anemia devido à doença renal crônica

Um estudo aberto e randomizado utilizando betaerpoetina foi realizado com 605 pacientes pré-diálise (CREATE), com ligeira a moderada anemia (nível Hb: 11 – 12,5 g/dL). O objetivo primário foi investigar se a alta correção de Hb (13 – 15 g/dL) reduziria a morbidade cardiovascular (CV) em comparação com o tratamento padrão de anemia (Hb-alvo 10,5 – 11,5 g/dL). Não foi observado benefício com alta correção de Hb comparado a correção padrão de anemia e, ao contrário do que se esperava, houve menos eventos no grupo de tratamento padrão (47 *versus* 58 eventos, HR 0,78, $p = 0,20$). A diferença de tempo para início da diálise foi observada favorecendo o grupo de correção padrão de anemia (111 e 127 eventos, tempo médio de diálise 41 meses e 36 meses, teste *log rank* $p = 0,034$, respectivamente), embora nenhuma diferença na mediana do *clearance* de creatinina entre os dois grupos tenha sido observada ao longo do tempo. A qualidade de vida, avaliada pelo Questionário de Avaliação em Saúde SF-36, melhorou significativamente ($p = 0,003$) no grupo de Hb-alvo alto no primeiro ano.

Em outro estudo aberto e randomizado realizado com 172 pacientes com nefropatia diabética precoce (ACORD), foram investigados o efeito da alta correção de Hb (Hb-alvo 13 – 15 g/dL) e a correção padrão de Hb (Hb-alvo 10,5 – 11,5 g/dL) na estrutura e função cardíaca. No final do estudo, não houve diferença significativa entre os dois grupos no que diz respeito ao parâmetro primário, o índice de massa ventricular esquerda ajustado para o valor basal ($p = 0,88$). Entre os grupos de tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao valor basal no *clearance* de creatinina calculado, no tempo até a duplicação da creatinina sérica ou na análise de progressores rápidos. A pontuação geral de saúde de avaliação de qualidade de vida (via Questionário de Avaliação em Saúde SF-36) melhorou significativamente ($p = 0,04$) no grupo de Hb-alvo alto.

Pacientes com câncer com anemia sintomática por tumores sólidos

Em um estudo placebo controlado que utilizou betaerpoetina em 351 pacientes com câncer de cabeça e pescoço (ENHANCE), o fármaco em estudo foi administrado para manter os níveis de hemoglobina em 14 g/dL nas mulheres e 15 g/dL nos homens. A sobrevida livre de progressão locorregional foi significativamente menor nos pacientes que receberam betaerpoetina (HR = 1,62, $p = 0,0008$). Os resultados e a interpretação desse estudo foram influenciados pela falta de equilíbrio entre os grupos de tratamento, especialmente com relação à localização do tumor, histórico de tabagismo e à heterogeneidade da população submetida ao estudo.

Um estudo controlado, aberto e randomizado que utilizou betaerpoetina em 463 doentes com câncer de mama metastático que recebiam quimioterapia (BRAVE), desenhado para mostrar uma melhoria significativa na sobrevida, não demonstrou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os braços de controle e betaerpoetina com respeito à sobrevida global ($p = 0,52$) ou ao tempo até a progressão do tumor ($p = 0,45$). Um maior número de pacientes do braço de controle (64/232; 27,6%) apresentou ocorrências de transfusão e anemia severa, em comparação com o braço de betaerpoetina (40/231; 17,3%) ($p = 0,009$), refletindo a eficácia do tratamento com betaerpoetina no que diz respeito a evitar transfusões através de aumento efetivo da hemoglobina.

Uma porcentagem maior de pacientes tratados com betaerpoetina sofreu eventos tromboembólicos (ETEs) durante o estudo, em comparação com o braço de controle (13% *versus* 6%), e observou-se um tempo menor de ETE para o braço de tratamento com betaerpoetina em relação ao controle ($p = 0,008$). No entanto, a porcentagem de pacientes que sofreram um ETE grave (3% controle *versus* 4% betaerpoetina) ou que levou à morte (2% em cada braço) foi comparável.¹

Um estudo controlado, aberto e randomizado com o uso de betaerpoetina em 74 doentes com câncer de colo do útero que recebiam radioquimioterapia (MARCH) não apresentou uma correlação entre o aumento da hemoglobina e a redução dos insucessos do tratamento (resposta à radioquimioterapia). Portanto, decidiu-se não prosseguir com a segunda fase desse estudo.¹¹

Foi realizada uma meta-análise que incluiu todos os estudos clínicos controlados em pacientes anêmicos e com câncer tratados com betaerpoetina (12 estudos com um total de 2.301 pacientes). Os resultados desse estudo confirmam a conhecida eficácia de betaerpoetina no que diz respeito ao aumento nos níveis de hemoglobina e na redução do risco de transfusão de sangue.

Na população em geral, incluindo também pacientes com níveis iniciais de hemoglobina de até 13 g/dL, não foi detectado nenhum aumento estatisticamente significativo de risco de morte no grupo de betaepoetina, em comparação com o grupo de controle (HR: 1,13, 95% CI 0,87 a 1,46, $p = 0,34$). Nos pacientes com valor basal de hemoglobina ≤ 11 g/dL, o HR para sobrevida global foi de 1,09 (95% CI 0,80 a 1,47, $p = 0,58$). Para tempo até a progressão da doença, o HR foi 0,85 (IC 95%: 0,72 a 1,01, $p = 0,07$) na população de pacientes em geral. Quando a análise foi restrita a pacientes com hemoglobina basal ≤ 11 g/dL, o HR foi 0,80 (CI 95% 0,65 a 0,99, $p = 0,04$). Essa meta-análise também confirmou o aumento da porcentagem descrita de eventos tromboembólicos (ETE) (vide item “Reações Adversas”) com taxa de ETE de 7% no grupo de betaepoetina, comparado a 4% com o grupo controle.¹²

Bibliografia

- 1) Engert A. Recombinant human erythropoietin as an alternative to blood transfusion in cancer-related anaemia. *Dis Manage health Outcome*, 8(5):1-9, 2000.
- 2) Dunn CJ, Markham A. Epoetin beta. A review of its pharmacological properties and clinical use in the management of anaemia associated with chronic renal failure. *Drugs* 51(2):299, 1996.
- 3) Cheer S, Wagstaff AJ. Epoetin beta. A review of its clinical use in the treatment of anaemia in patients with cancer. *Drugs*, 64(3):322-346, 2004.
- 4) Johansson J-E, et al. Efficacy of epoetin beta on hemoglobin, quality of life, and transfusion needs in patients with anemia due to hormone-refractory prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 35:288-294, 2001.
- 5) Bezwada HP et al. Preoperative use of recombinant human erythropoietin before total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 85A(9):1795-1800, 2003.
- 6) Maier RF, et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 330:1173-1178, 1994.
- 7) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2071-84
- 8) Ritz E, Laville M, Bilous RW et al. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis*. 2007 Feb;49(2):194-207
- 9) Heinke M Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2003; 362: 1255–60
- 10) Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol*. 2008 ;26(4):592-8
- 11) Strauss H-G, Haensgen G, Dunst J et al. Effects of anaemia correction with epoetin beta in patients receiving radiochemotherapy for advanced cervical cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J. Clin. Oncol.* 2005;23(16), 5121.
- 12) Meta-analysis report 1023944. Analysis of pooled results from twelve controlled clinical trials to evaluate differences between epoetin beta and control treatment in cancer patients with respect to overall survival, disease progression, transfusion-free survival and thromboembolic events. Research report 1023944. March 2007.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Em sua composição de aminoácidos e carboidratos, a betaepoetina é idêntica à eritropoietina isolada da urina de pacientes anêmicos. A eritropoietina é uma glicoproteína que, como fator de crescimento, estimula a formação de eritrócitos, a partir de seus precursores na medula óssea. Age como fator estimulante da mitose e como hormônio de diferenciação.

A eficácia biológica de betaepoetina foi demonstrada *in vivo* após a administração intravenosa e subcutânea em vários animais de laboratório (ratos normais e urêmicos, camundongos policitemicos e cães). Após a administração de betaepoetina, o número de eritrócitos, os valores de hemoglobina e as contagens de reticulócitos aumentaram, como também a taxa de incorporação de ⁵⁹Fe. Em um estudo *in vitro*, foi encontrada uma incorporação aumentada de ³H-timidina nas células eritroides nucleadas do baço (cultura celular do baço do camundongo) após incubação com betaepoetina. As pesquisas em culturas de células da medula óssea humana demonstraram que a betaepoetina estimula especificamente a eritropoiese e não afeta a leucopoiese. Não foram detectadas ações citotóxicas de betaepoetina sobre a medula óssea ou sobre as células da pele humana.

Após a administração de dose única de betaepoetina, não foram observados efeitos sobre o comportamento ou sobre a atividade locomotora do camundongo e sobre a função circulatória ou respiratória de cães.

Farmacocinética

Absorção

Após a administração subcutânea de betaepoetina para pacientes urêmicos, a absorção prolongada resulta em um patamar de concentração sérica, enquanto a concentração máxima é atingida, em média, após 12 a 28 horas. A biodisponibilidade da betaepoetina após sua administração subcutânea encontra-se entre 23% e 42%, quando comparada com a administração intravenosa.

Distribuição

Pesquisas farmacocinéticas com voluntários sadios e pacientes urêmicos demonstraram que o volume de distribuição corresponde a uma ou duas vezes o volume plasmático. Resultados análogos foram encontrados em experiências com animais, em ratos urêmicos e normais.

Eliminação

Pesquisas farmacocinéticas com voluntários sadios e com pacientes urêmicos demonstraram que a meia-vida da betaepoetina administrada por via intravenosa encontra-se entre 4 e 12 horas.

Após a administração por via subcutânea da betaepoetina a pacientes urêmicos, a meia-vida terminal é maior que após a administração intravenosa, com média de 13 a 28 horas.

Farmacocinética em populações especiais

Nenhum estudo formal do efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da betaepoetina foi conduzido.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

A administração intravenosa de uma dose única de 60.000 UI/kg de peso corpóreo de betaepoetina em cachorros e doses de 3, 30, 300, 3.000 ou 30.000 UI/kg de peso corpóreo em ratos não mostrou nenhum efeito tóxico detectável.

Carcinogenicidade

Um estudo de carcinogenicidade com eritropoietina homóloga em camundongos não revelou nenhum sinal potencial proliferativo ou tumorogênico.

Outros

Dados pré-clínicos não revelam nenhum perigo especial para o homem com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Recormon® não deve ser usado em hipertensão mal controlada e nos casos de hipersensibilidade conhecida a qualquer um de seus componentes.

Na indicação para aumento da produção de sangue autólogo, **Recormon®** não deve ser usado em pacientes que, no mês precedente ao tratamento, tenham sofrido infarto do miocárdio ou acidentes vasculares cerebrais, pacientes com angina *pectoris* instável ou pacientes que se encontram sob risco aumentado de trombose venosa profunda, tais como aqueles com história de doença tromboembólica venosa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

A substituição de **Recormon®** por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

Recormon® deve ser usado com precaução na presença de anemia refratária com excesso de blastos em transformação, epilepsia, trombocitose e insuficiência hepática crônica.

Devem ser eliminadas as deficiências de ácido fólico e vitamina B₁₂, visto que elas reduzem a eficácia de **Recormon®**.

Para assegurar uma eritropoiese efetiva, o *status* de ferro deve ser avaliado em todos os pacientes, antes e durante o tratamento, e terapias complementares de ferro podem ser necessárias e conduzidas de acordo com os guias terapêuticos.

O número de plaquetas e os níveis de hemoglobina devem ser monitorados em intervalos regulares durante o tratamento com **Recormon®** em todos os pacientes.

Efeitos sobre crescimento tumoral: epoetinas são fatores de crescimento que estimulam principalmente a produção de eritrócitos. Receptores de eritropoietinas podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como acontece com todos os fatores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento de qualquer tipo de doença maligna. Um estudo clínico controlado no qual betaepoetina foi administrada a pacientes com câncer de cabeça e pescoço mostrou menor sobrevida livre de progressão locorregional nos pacientes que receberam betaepoetina. Outro estudo clínico em câncer de mama, desenhado para mostrar um efeito positivo da betaepoetina em termos de sobrevida global, em comparação a controles não tratados, não mostrou efeitos estatisticamente significativos em termos de sobrevida global ou progressão do tumor. Além disso, dados de uma meta-análise, a partir de estudos clínicos randomizados e controlados sobre betaepoetina no tratamento da anemia em pacientes com câncer (12 estudos, 2.301 pacientes, incluindo os dois estudos citados anteriormente), não mostraram nenhum efeito negativo, estatisticamente significativo, na sobrevida ou progressão do tumor (vide item “Resultados de Eficácia”).

Insuficiência renal crônica: em pacientes com insuficiência renal crônica e também em quimioterapia para câncer, pode ocorrer aumento da pressão arterial (episódios hipertensivos) ou agravamento da hipertensão existente, principalmente em casos de aumento rápido da hemoglobina. Os aumentos da pressão arterial podem ser tratados com fármacos anti-hipertensivos. Caso os aumentos da pressão arterial não possam ser controlados por meio da terapia medicamentosa, recomenda-se a interrupção temporária da terapia com **Recormon**[®]. Especialmente no início da terapia, recomenda-se o monitoramento regular da pressão arterial, inclusive entre as diálises, em pacientes com anemia renal. Nos pacientes com insuficiência renal crônica, crise hipertensiva com sintomas semelhantes à encefalopatia também pode ocorrer, inclusive em pacientes que sempre apresentaram pressão arterial normal ou baixa. Isso requer atendimento médico imediato e cuidados médicos intensivos. Deve ser dedicada especial atenção ao aparecimento repentino de sintomas semelhantes à enxaqueca como possíveis sinais de advertência.

A sobrecarga severa de alumínio devido ao tratamento de insuficiência renal pode comprometer a eficácia de **Recormon**[®].

Em pacientes com insuficiência renal crônica, é frequentemente necessário aumento da dose de heparina durante a hemodiálise no curso do tratamento com **Recormon**[®], por causa do aumento da hemoglobina. É possível ocorrer a oclusão do sistema de diálise se a heparinização não for ideal.

Em pacientes com insuficiência renal crônica com risco de trombose das derivações, deve-se considerar a revisão precoce das derivações e profilaxia de trombose pela administração de ácido acetilsalicílico, por exemplo.

Em pacientes com insuficiência renal crônica, pode haver aumento dependente da dose na contagem de plaquetas dentro dos limites da normalidade durante o tratamento com **Recormon**[®], especialmente após administração intravenosa, que regride durante a manutenção do tratamento. Recomenda-se que a contagem de plaquetas seja monitorada regularmente durante as primeiras oito semanas de tratamento.

Autotransusão

Em pacientes em programa de pré-doação de sangue autólogo, pode haver aumento da contagem de plaquetas, principalmente dentro dos limites da normalidade. Portanto, recomenda-se que, nesses pacientes, a contagem de plaquetas seja realizada, pelo menos, uma vez por semana. Se houver aumento de plaquetas de mais de $150 \times 10^9/L$ ou se as plaquetas aumentarem acima do intervalo normal, o tratamento com **Recormon**[®] deve ser descontinuado.

Quando **Recormon**[®] é usado em um programa de pré-doação autólogo, devem ser consideradas as diretrizes oficiais sobre princípios de doação sanguínea, em especial:

- somente pacientes com Ht $\geq 33\%$ (hemoglobina ≥ 11 g/dL [6,83 mmol/L]) devem ser doadores;
- cuidados especiais devem ser tomados com pacientes que apresentam peso corpóreo inferior a 50 kg;
- o volume individual coletado não deve exceder, aproximadamente, 12% do volume sanguíneo estimado do paciente.

O tratamento deve ser reservado para pacientes nos quais é considerado de especial importância evitar a transfusão de sangue homólogo, levando em consideração a avaliação do risco / benefício para transfusões homólogas.

Em pacientes tratados para a anemia da prematuridade, pode haver discreto aumento na contagem de plaquetas, particularmente nos primeiros 12 a 14 dias de vida. Portanto, a quantidade de plaquetas deve ser monitorada regularmente.

A indicação para tratamento de pacientes nefroescleróticos que ainda não tenham sido submetidos à diálise, com **Recormon**[®], deve ser definida individualmente, considerando que a possível aceleração da progressão da insuficiência renal, com certeza, não pode ser excluída.

Ausência de efeito

As razões mais comuns para a resposta incompleta para ESAs (agentes estimuladores da eritropoiese) são deficiência de ferro e inflamação crônica (por exemplo, por causa da uremia ou do câncer metastático avançado). As seguintes condições também podem comprometer a eficácia da terapia ESAs: perda crônica de sangue, fibrose de medula óssea, sobrecarga severa de alumínio, causada pelo tratamento de insuficiência renal, deficiências de ácido fólico ou vitamina B₁₂ e hemodiálise. Se todas as condições mencionadas forem excluídas e o paciente apresentar uma queda súbita de hemoglobina associada com reticulocitopenia e anticorpos antieritropoietina, o exame da medula óssea para o diagnóstico de aplasia pura de glóbulos vermelhos (APGV) deve ser considerado. Se APGV for diagnosticada, o tratamento com betaepoetina deve ser descontinuado, e os pacientes não devem ser tratados com outra ESA.

Aplasia pura de glóbulos vermelhos causada por anticorpos neutralizantes antieritropoietina foi relatada em associação à terapia com eritropoietina, incluindo **Recormon**[®]. Esses anticorpos mostraram reagir de forma cruzada com todas as proteínas eritropoietinas, e pacientes com suspeita ou confirmação de possuir anticorpos neutralizantes à eritropoietina não devem ter o tratamento substituído por **Recormon**[®].

Uso pediátrico

Estudos clínicos para registro foram realizados em crianças e adolescentes com anemia causada por insuficiência renal crônica e em recém-nascidos para prevenção de anemia da prematuridade. **Recormon**[®] é indicado para a prevenção de anemia em prematuros. No caso de anemia causada por insuficiência renal crônica, **Recormon**[®] não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos. Já no tratamento da anemia em pacientes em quimioterapia para câncer e no tratamento para aumento da quantidade de sangue autólogo, **Recormon**[®] não é indicado para a população pediátrica (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Abuso e dependência de medicamentos

O uso inadequado deste medicamento por pessoas não anêmicas pode provocar aumento excessivo da hemoglobina. Isso pode estar associado a complicações potencialmente fatais do sistema cardiovascular.

Não há relatos sobre dependência quando se utiliza betaepoetina.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos a respeito dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, não são esperados efeitos baseando-se no mecanismo de ação e no perfil de segurança conhecido de **Recormon**[®].

Mutagenicidade

A betaepoetina não apresentou potencial genotóxico no teste de Ames, no teste de micronúcleos, no teste *in vitro* HGPRT (hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase) ou no teste de aberrações cromossômicas em cultivos de linfócitos humanos.

Toxicidade reprodutiva

Estudos em ratas ou em coelhas não mostraram nenhuma evidência relevante de embriotoxicidade, fetotoxicidade ou propriedades teratogênicas. Não foi detectada alteração de fertilidade. Um estudo de toxicidade peri pós-natal não revelou efeitos adversos em fêmeas grávidas / lactantes e no desenvolvimento fetal ou de descendentes.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Não existe experiência adequada em gravidez e lactação em humanos. **Recormon**[®] somente deve ser usado durante a gravidez e lactação se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Para a betaepoetina, todas as informações de segurança que dizem respeito à exposição a **Recormon**[®] durante a gravidez, trabalho de parto e parto foi adquirida a partir da experiência pós-comercialização. Uma revisão dos dados disponíveis não mostrou evidência de relação causal entre os efeitos prejudiciais com respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário / fetal, trabalho de parto ou desenvolvimento pós-natal e o tratamento com **Recormon**[®]. Também não foram observadas evidências de efeitos prejudiciais em relação ao trabalho de parto e parto. No entanto, na ausência de dados oriundos de estudos clínicos, deve-se ter cuidado ao prescrevê-lo a mulheres grávidas e em trabalho de parto.

Foi obtida apenas uma experiência limitada em lactação humana. Eritropoietina endógena é excretada no leite materno e facilmente absorvida pelo trato gastrointestinal neonatal. Uma decisão sobre continuar ou interromper a amamentação

ou continuar ou interromper a terapia com betaepoetina deve ser feita considerando o benefício da amamentação para criança e o benefício da terapia com betaepoetina para a paciente.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo clínico específico de interação foi realizado. Os resultados dos estudos clínicos obtidos até o momento não indicam potencial interação de **Recormon**[®] com outras substâncias (vide item “Características Farmacológicas”, subitem “Dados Pré-clínicos de Segurança”).

Estudos em animais mostraram que a betaepoetina não aumenta a mielotoxicidade de medicamentos citoestáticos, tais como etoposídeo, cisplatina, ciclofosfamida e fluoruracila.

Exames laboratoriais

Em pacientes com insuficiência renal crônica, foi relatada elevação de potássio sérico em pacientes que recebem **Recormon**[®], apesar de não ter sido estabelecida a causalidade. Caso seja observado nível de potássio elevado ou crescente, deve ser considerada a interrupção da administração de **Recormon**[®] até que o nível seja corrigido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Recormon[®] deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Manter o produto dentro de sua embalagem externa para protegê-lo da luz. Para uso ambulatorial, o produto poderá ser retirado dessa temperatura durante um único período de, no máximo, três dias, nos quais deve ser mantido em temperatura ambiente (até 25 °C).

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As seringas pré-enchidas de **Recormon**[®] são prontas para uso. Somente seringas que contêm soluções translúcidas ou ligeiramente opalescentes, incolores e isentas de partículas visíveis podem ser usadas. **Recormon**[®] é um produto estéril e não contém conservantes, portanto, o conteúdo da seringa deve ser utilizado uma única vez.

Descarte

Os itens mencionados a seguir devem ser seguidos estritamente no descarte de seringas e outros materiais cortantes:

- Agulhas e seringas não devem ser reutilizadas;
- Deposite todas as agulhas e seringas em recipiente para objetos perfurocortantes;
- Mantenha este recipiente fora do alcance de crianças;
- A colocação do recipiente de descarte no lixo doméstico deve ser evitada;
- O descarte de recipientes de perfurocortantes deve seguir as regulamentações locais vigentes ou de acordo com as instruções fornecidas pelo médico.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Descarte conforme orientações do sistema de coleta local, caso disponíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recormon[®] deve ser administrado por via intravenosa, durante, aproximadamente, dois minutos, ou por via subcutânea, de acordo com a posologia.

Incompatibilidades

Para evitar a incompatibilidade ou perda da atividade, não misturar com outros medicamentos ou soluções para infusão.

Instruções de manuseio

- Lave as mãos antes de manusear o produto para aplicação.
 - Retire uma seringa da embalagem e verifique se a solução é límpida, incolor e praticamente livre de partículas visíveis. Retire a tampa da seringa.
 - Retire uma agulha da embalagem, fixe-a na seringa e retire sua tampa protetora.
 - Elimine o ar da seringa com agulha, colocando a seringa na posição vertical e pressionando delicadamente o êmbolo da seringa para cima. Mantenha o êmbolo pressionado até que fique na seringa apenas a quantidade prescrita de **Recormon®**.
 - Limpe a pele no local da injeção utilizando compressa com álcool.
- Via subcutânea: forme uma prega na pele usando os dedos polegar e indicador. Segure o corpo da seringa em local próximo à agulha e insira a agulha na dobra de pele com movimento rápido e firme. Injete a solução de **Recormon®**. Retire a agulha rapidamente e faça pressão sobre o local da injeção com uma gaze seca e estéril.

Considerando que foram observadas reações anafilactoides em casos isolados, recomenda-se que a primeira dose seja administrada sob supervisão médica.

A faixa terapêutica de betaepoetina é muito ampla e a resposta individual à terapia deve ser considerada quando se inicia o tratamento com **Recormon®**.

Tratamento de pacientes anêmicos com insuficiência renal crônica

Em caso de administração intravenosa, a solução deve ser injetada durante, aproximadamente, dois minutos, por exemplo, nos pacientes em hemodiálise, por meio da fístula arteriovenosa, ao final da diálise.

Para pacientes não submetidos à hemodiálise, sempre deve ser preferida a administração subcutânea para evitar a punção das veias periféricas.

Em pacientes com insuficiência renal crônica, o objetivo do tratamento é atingir um nível alvo de hemoglobina de 10 – 12 g/dL (não se deve exceder o nível de 12 g/dL). Se o aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) em quatro semanas, redução adequada da dose deve ser considerada.

Na presença de hipertensão ou existência de doença cardiovascular, cerebrovascular ou vascular periférica, o aumento semanal da hemoglobina e o seu valor-alvo devem ser determinados individualmente considerando o quadro clínico. Os pacientes devem ser monitorados de perto para garantir o emprego da menor dose de **Recormon®** para o controle dos sintomas da anemia.

O tratamento com **Recormon®** está dividido em dois estágios:

I – Fase de correção

Administração subcutânea

A dose inicial é 20 UI/kg de peso corpóreo, três vezes por semana. A dose pode ser aumentada a cada quatro semanas, caso o aumento da hemoglobina não seja adequado (< 0,25 g/dL por semana), com incrementos de 20 UI/kg de peso corpóreo, três vezes por semana.

A dose semanal também pode ser dividida em doses diárias.

Administração intravenosa

A dose inicial é de 40 UI/kg de peso corpóreo, três vezes por semana. A dose pode ser aumentada após quatro semanas para 80 UI/kg de peso corpóreo, três vezes por semana. Caso sejam necessários, incrementos adicionais de 20 UI/kg de peso corpóreo, três vezes por semana, podem ser feitos mensalmente.

Para ambas as vias de administração, a dose máxima não deve exceder 720 UI/kg de peso corpóreo por semana.

II – Fase de Manutenção

Para manter um valor-alvo de hemoglobina de, aproximadamente, 10 – 12 g/dL, a dose é inicialmente reduzida à metade da quantidade previamente administrada. Subsequentemente, a dose de manutenção deverá ser ajustada individualmente em intervalos de duas a quatro semanas.

No caso da administração por via subcutânea, a dose semanal pode ser administrada em dose única uma vez por semana ou dividida em doses três ou sete vezes por semana. Os pacientes estáveis com esquema de uma dose por semana podem passar para administração a cada duas semanas. Nesse caso, aumentos da dose podem ser necessários.

O tratamento com **Recormon**[®] normalmente é uma terapia em longo prazo. No entanto, pode ser interrompido, se necessário, a qualquer momento. Dados sobre o esquema de administração uma vez por semana são baseados em estudos clínicos, com uma duração de tratamento de 24 semanas.

Recormon[®] não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos, para tratamento de pacientes anêmicos com insuficiência renal crônica.

Prevenção de anemia em prematuros

A solução é administrada por via subcutânea com dose de 250 UI/kg de peso corpóreo, três vezes por semana.

O tratamento com betaepoetina deve ser iniciado o mais cedo possível, de preferência em torno do terceiro dia de vida.

Prematuros que já foram submetidos à transfusão antes do tratamento com **Recormon**[®] têm menor benefício terapêutico, em comparação aos que não receberam transfusões.

O tratamento deve ser mantido durante seis semanas.

Tratamento de anemia sintomática em pacientes em quimioterapia para câncer

A solução é administrada por via subcutânea, em dose única semanal ou dividida em três a sete doses por semana.

A dose inicial recomendada é de 30.000 UI por semana (correspondente a, aproximadamente, 450 UI/kg de peso corpóreo por semana, com base em um paciente de peso médio). Os níveis de hemoglobina não devem exceder 13 g/dL (8,07 mmol/L).

Se, após quatro semanas de terapia, o valor de hemoglobina aumentar em, pelo menos, 1 g/dL (0,62 mmol/L), a dose atual deve ser mantida. Se o valor da hemoglobina não aumentar em, pelo menos, 1 g/dL (0,62 mmol/L), a dose semanal poderá ser duplicada. Se, após oito semanas de terapia, o valor de hemoglobina não aumentar em, pelo menos, 1 g/dL (0,62 mmol/L), a resposta é improvável e o tratamento deve ser descontinuado.

A terapia deverá ser mantida durante até quatro semanas ao final da quimioterapia.

A dose máxima não deve exceder 60.000 UI por semana.

Uma vez atingido o objetivo terapêutico para determinado paciente, a dose deve ser reduzida em 25% a 50% para manter o valor de hemoglobina naquele nível. Se necessário, a dose poderá ser novamente reduzida para assegurar que o valor de hemoglobina não exceda 13 g/dL. Caso o aumento de hemoglobina seja maior que 2 g/dL (1,3 mmol/L) em quatro semanas, a dose deve ser reduzida em 25% a 50%.

Recormon[®] não deve ser utilizado na população pediátrica para tratamento de anemia sintomática em pacientes em quimioterapia para câncer.

Tratamento para aumentar a quantidade de sangue autólogo

Recormon[®] é administrado duas vezes por semana, durante quatro semanas. Nas ocasiões em que o hematócrito (Ht) do paciente permitir a doação de sangue, isto é, Ht maior ou igual a 33%, **Recormon**[®] é administrado no final da doação de sangue. Durante a totalidade do período de tratamento, não deve ser excedido Ht de 48%.

A dose deve ser determinada pela equipe médica para cada paciente individualmente, em função da quantidade necessária de sangue pré-doadado e da reserva endógena de hemácias:

1. A quantidade necessária de sangue pré-doadado depende da perda de sangue prevista, do uso de procedimentos para conservação do sangue e da condição física do paciente. A quantidade de sangue pré-doadado deve ser suficiente para evitar transfusões de sangue homólogas. A quantidade necessária de sangue pré-doadado é expressa em unidades, sendo uma unidade no nomograma equivalente a, aproximadamente, 180 mL de hemácias.

2. A capacidade de doar sangue depende predominantemente do volume sanguíneo do paciente e do hematócrito basal. Ambas as variáveis determinam a reserva celular endógena de hemácias, que pode ser calculada de acordo com a seguinte fórmula:

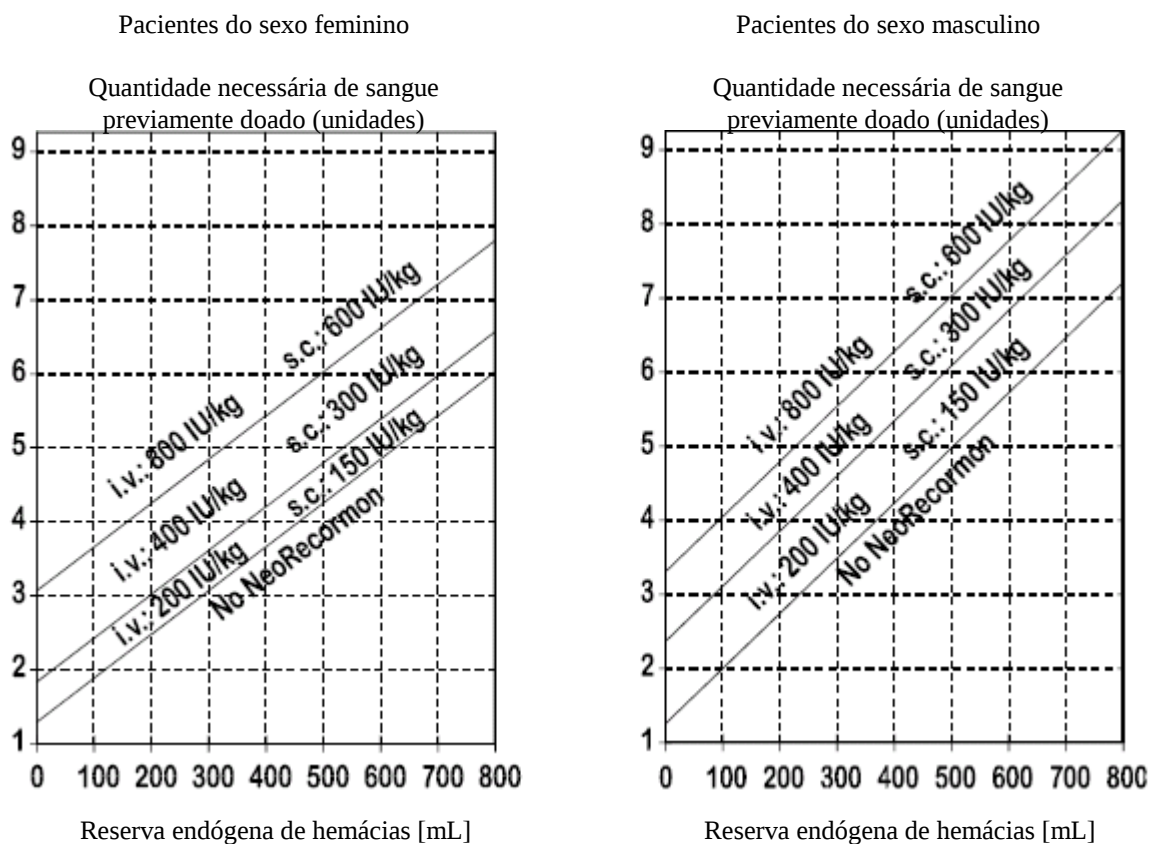
Reserva endógena de hemácias = volume sanguíneo [mL] x (Ht – 33) : 100

Mulheres: volume sanguíneo [mL] = 41 [mL/kg] x peso corpóreo [kg] + 1.200 [mL]

Homens: volume sanguíneo [mL] = 44 [mL/kg] x peso corpóreo [kg] + 1.600 [mL]

(peso corpóreo ≥ 45 kg)

A dose deve ser determinada a partir da quantidade necessária de sangue previamente doado e da reserva endógena de hemácias, conforme ilustrado nos gráficos a seguir:



Observação: na figura acima, a tradução da informação “No NeoRecormon” é “Não usar **Recormon**®”.

A dose máxima não deve exceder 1.600 UI/kg de peso corpóreo por semana para administração por via intravenosa ou 1.200 UI/kg de peso corpóreo por semana para administração por via subcutânea.

Recormon® não deve ser utilizado na população pediátrica para tratamento para aumentar a quantidade de sangue autólogo.

Uso em idosos

Nenhum estudo específico com pacientes idosos foi realizado, embora grande proporção desses pacientes tenha sido incluída nos estudos clínicos com **Recormon**®.

Não foi identificada a necessidade de adaptações especiais de dosagem para essa população.

Uso pediátrico

Resultados de estudos clínicos em crianças e adolescentes mostram que, em média, quanto mais jovem o paciente, maior é a dose de **Recormon**® necessária. Entretanto, deve ser seguida a posologia recomendada anteriormente, pois não é possível prever a resposta individual.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Não foram realizados estudos clínicos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Com base nos resultados de estudos clínicos que envolveram 1.725 pacientes, espera-se que, aproximadamente, 8% dos pacientes tratados com **Recormon**® apresentem reações adversas.

- Pacientes anêmicos devido à insuficiência renal crônica:

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): hipertensão e cefaleia.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): crise hipertensiva.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): trombose nas fístulas.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): trombocitose.

As reações comuns, particularmente durante a fase inicial do tratamento com **Recormon®**, são eventos hipertensivos, incluindo hipertensão, crise hipertensiva com ou sem sintomas semelhantes à encefalopatia (por exemplo, cefaleias e estado de confusão, disfunção sensorial motora – como distúrbio da fala ou marcha cambaleante até convulsões tônico-clônicas). Esses aumentos da pressão arterial podem ocorrer em pacientes normotensos ou podem ser um agravamento de hipertensão já existente (vide item “Advertências e Precauções”).

Podem ocorrer trombozes nas fístulas, especialmente em pacientes que apresentam tendência à hipotensão ou cuja fístula arteriovenosa apresente complicações (por exemplo, estenose, aneurisma).

Na maioria dos casos, observa-se queda dos valores de ferritina sérica simultaneamente com o aumento da hemoglobina. Portanto, recomenda-se a substituição de ferro oral de 200 para 300 mg Fe^{2+} /dia, para todos os pacientes com valores de ferritina sérica inferiores a 100 mcg/L ou saturação de transferrina inferior a 20%.

Em casos isolados, foram observados aumentos temporários dos níveis séricos de potássio e de fosfato. Esses parâmetros devem ser monitorados regularmente.

- Pacientes com anemia sintomática em quimioterapia para câncer

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): hipertensão, evento tromboembólico e cefaleia.

Eventos hipertensivos são reações comuns, particularmente durante a fase inicial do tratamento.

Em alguns pacientes, observa-se redução dos parâmetros de ferro sérico. Portanto, recomenda-se a substituição de ferro oral de 200 para 300 mg Fe^{2+} /dia para todos os pacientes com valores de ferritina sérica inferiores a 100 $\mu\text{g/L}$ ou saturação de transferrina inferior a 20%. Os estudos clínicos mostraram frequência mais elevada de eventos tromboembólicos nos pacientes com câncer tratados com **Recormon®**, em comparação aos do grupo de controle não tratados ou tratados com placebo. Nos pacientes tratados com **Recormon®**, essa incidência é de 7%, em comparação a 4% no grupo de controle (ambos com frequência comum ($>1/100$ e $<1/10$)). Isso não está associado a nenhum aumento na mortalidade tromboembólica, em comparação com os controles.⁹

- Pacientes no programa de pré-doação autóloga de sangue

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): cefaleia.

Foi relatado que os pacientes em um programa de doação prévia de sangue autólogo apresentaram frequência ligeiramente maior de eventos tromboembólicos. Porém, não foi possível estabelecer relação causal com o tratamento com **Recormon®**.

Considerando que existem indicações de deficiência temporária de ferro, os pacientes devem ser tratados por via oral com 300 mg Fe^{2+} /dia, a partir do início do tratamento com **Recormon®** até a normalização dos valores de ferritina. Todavia, se, apesar da substituição do ferro oral, desenvolve-se deficiência de ferro (ferritina inferior ou igual a 20 mcg/L ou saturação de transferrina inferior a 20%), deve ser considerada a administração adicional de ferro por via intravenosa.

- Crianças prematuras

Reação muito comum ($> 1/10$): queda nos valores de ferritina sérica.

O tratamento com ferro oral deve ser iniciado o mais cedo possível em pacientes com queda nos valores de ferritina sérica (mais tardar, no 14º dia de vida), com 2 mg Fe²⁺/dia. A dosagem de ferro poderá ser modificada de acordo com o nível de ferritina sérica. Caso a ferritina sérica se encontre abaixo de 100 mcg/L ou caso se apresentem outros sinais de deficiência de ferro, a administração de Fe²⁺ deve ser aumentada de 5 para 10 mg Fe²⁺/dia. A terapia com ferro deve ser continuada até desaparecerem os sinais de deficiência de ferro.

Considerando que poderá ser constatado ligeiro aumento da contagem de plaquetas, especialmente até o 12º ou 14º dia de vida, a quantidade de plaquetas deve ser monitorada regularmente.

- Todas as indicações

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): erupção cutânea, prurido, urticária ou reações no local de aplicação da injeção.

Reação muito rara (< 1/10.000): reações anafilactoides e sintomas semelhantes aos de gripe (calafrios, febre, cefaleia, mal-estar e dor óssea).

Em estudos clínicos controlados, não foi encontrada incidência aumentada de reações de hipersensibilidade.

Os sintomas semelhantes aos de gripe ocorreram principalmente no início do tratamento. Esses sintomas foram de intensidade leve a moderada e desapareceram dentro do período de algumas horas a alguns dias.

Experiência pós-comercialização

Foram descritos casos isolados de aplasia pura de eritrócitos (PRCA) mediada por anticorpos neutralizantes antieritropoietina associada à terapia com **Recormon**®. Com exceção da aplasia pura de eritrócitos mediada por anticorpos antieritropoietina (APGV), os dados de segurança recolhidos durante a experiência pós-comercialização, refletem o perfil de eventos adversos esperados nessas populações, assim como o da betaepoetina (vide item “Advertências e Precauções”).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A faixa terapêutica de betaepoetina é muito ampla e a resposta individual à terapia deve ser considerada quando se inicia o tratamento com **Recormon**®. Superdose pode resultar em manifestações de efeito farmacodinâmico exagerado, por exemplo, eritropoiese excessiva, que pode estar associada com complicações potencialmente fatais do sistema cardiovascular. Em casos de níveis altos de hemoglobina, o uso de **Recormon**® deve ser temporariamente suspenso (vide item “Posologia e Modo de Usar”). Se clinicamente indicado, flebotomia pode ser executada.

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

MS-1.0100.0559

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado para F.Hoffman-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/07/2013.

CDS 2.0



Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Número de expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Presente petição	Inclusão Inicial de texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2013	03/07/2013	- Composição 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento