



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

EPOETINA BETA
RECORMON 10.000 UI/0,6 ml
SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA P.B. 1.060/16
RECORMON 30.000 UI/0,6 ml
SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA P.B. 1.067/17

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA SUBCUTANEA E INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antianémicos, eritropoyetina.
Código ATC: B03XA.

3.1. Farmacodinamia

La Epoetina beta es idéntica en su composición de aminoácidos y carbohidratos a la eritropoyetina que se ha aislado en la orina de pacientes urémicos.

La eritropoyetina es una glucoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus progenitores comprometidos. Actúa como factor estimulante de la mitosis y como hormona de diferenciación.

3.2. Farmacocinética

En estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos y pacientes urémicos se ha demostrado que la semivida de la Epoetina beta administrada por vía intravenosa oscila entre 4 y 12 horas y que el volumen de distribución es entre una y dos veces superior al volumen plasmático. Se han obtenido resultados similares en experimentos con ratas urémicas y normales.

Absorción

Después de la administración subcutánea de Epoetina beta a pacientes urémicos, su absorción prolongada se traduce en una concentración sérica estable, cuyo valor máximo se alcanza al cabo de 12 a 28 horas.

La biodisponibilidad de la Epoetina beta después de la administración subcutánea es entre el 23 % y el 42 % de la biodisponibilidad obtenida con la administración intravenosa.

Distribución

En estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos y pacientes urémicos se ha demostrado que el volumen de distribución es entre una y dos veces superior al volumen plasmático.





Eliminación

En estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos y pacientes urémicos, se ha demostrado que la semivida de la Epoetina beta administrada por vía intravenosa oscila entre 4 y 12 horas.

Después de la administración subcutánea de Epoetina beta a pacientes urémicos, la semivida terminal es mayor que la observada tras la administración intravenosa, con un valor promedio de 13-28 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Un estudio de carcinogenicidad con eritropoyetina homóloga en ratones no reveló ningún signo de potencial proliferativo o carcinogénico.

Los datos no clínicos no han evidenciado ningún riesgo especial para el ser humano, según los resultados de estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad en la función reproductora.

4. INDICACIONES

1. Tratamiento de la anemia por deficiencia de Eritropoyetina asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a diálisis.
2. Prevención de la anemia en recién nacidos pretérminos de muy bajo peso al nacer y con una edad gestacional menor de 34 semanas.
3. Prevención y tratamiento de la anemia en pacientes adultos con tumores sólidos, sometidos a quimioterapia.
4. Tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica sin diálisis.
5. Prevención y tratamiento de la anemia en pacientes con neoplasia hematológica del tipo leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple o linfoma no Hodgkin.
6. Aumento del rendimiento de la sangre autóloga en los programas de autotransfusión

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

1 y 4: Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica (Deficiencia de Eritropoyetina) en pacientes sometidos o no a diálisis.

Posología: Adultos y niños mayores de 2 años. Fase de corrección: 40 UI/kg/día, tres veces por semana, dosis máxima 240 UI/kg/día, tres veces por semana (720 UI/kg/semana) hasta lograr un hematocrito entre 30 - 35 %.





Fase de mantenimiento: Para mantener el hematocrito entre 30 y 35 % se debe reducir individualmente la dosis a la mitad de la última dosis administrada.

Dosis promedio de mantenimiento recomendada 30 UI/kg de peso/día, tres veces por semana después de la diálisis o 60 a 90 UI/kg una vez a la semana, los pacientes que permanezcan estables con este régimen, pueden pasar a una administración única cada dos semanas vía subcutánea.

2. Prevención de la anemia en prematuros: 250 UI/kg /día, tres veces por semana.
3. Prevención y tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer o que reciban quimioterapia. A la posología: Adultos, 100-150 UI/kg/día, vía subcutánea o endovenosa, tres veces a la semana, cuya duración depende de los valores de las cifras de hemoglobina y hematocrito.
5. Pacientes con neoplasia hematológica (LLC, MM, Linfoma no Hodgkin): 150 a 300 UI/kg/día, tres veces por semana o 450 UI/kg una vez a la semana, vía subcutánea.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Población pediátrica

Los resultados de estudios clínicos pediátricos han demostrado que, por término medio, cuanto menor es la edad del paciente mayor es la dosis necesaria de Recormon. Sin embargo, debe seguirse la pauta posológica recomendada, ya que no es posible predecir la respuesta individual.

Insuficiencia hepática

No se realizaron ensayos clínicos específicos en pacientes con insuficiencia hepática. No se dispone de pautas posológicas especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes geriátricos. Una gran proporción de pacientes geriátricos fueron incluidos en ensayos clínicos con Recormon. No se encontró que fuera necesario hacer ajustes posológicos especiales en la población geriátrica.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La jeringa precargada de Recormon está lista para su uso. En ninguna circunstancia debe administrarse más de una dosis por jeringa; el medicamento es para un solo uso exclusivamente.

Tratamiento de pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa. En caso de administración intravenosa, la solución debe inyectarse a lo largo de unos 2 minutos, por ejemplo, en los pacientes hemodializados a través de la derivación arteriovenosa, al final de la diálisis.

En los pacientes que no están en hemodiálisis, se debe preferir siempre la administración subcutánea, para evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar una concentración deseada de Hb de 10-12 g/dl. No se debe superar una concentración de Hb de 12 g/dl. Si el aumento de la Hb es superior a 2 g/dl (1,3 mmol/l) en 4 semanas, se debe considerar una reducción adecuada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de la Hb y la concentración deseada de Hb deben determinarse individualmente, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para asegurarse de que se utiliza la menor dosis de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o se puede fraccionar en 3 a 7 dosis por semana.

Tratamiento para aumentar la cantidad de sangre autóloga

La solución reconstituida se administra por vía intravenosa en 2 minutos aproximadamente o por vía subcutánea.

El equipo quirúrgico debe determinar la dosis individualmente en cada paciente, en función de la cantidad necesaria de sangre predonada y de la reserva endógena de eritrocitos:

1. La cantidad necesaria de sangre predonada depende de la pérdida de sangre prevista, el uso de procedimientos de conservación de la sangre y el estado físico del paciente.

Esta cantidad tiene que ser la que se considere suficiente para evitar transfusiones de sangre homóloga.

La cantidad necesaria de sangre predonada se expresa en unidades, equivaliendo una unidad del nomograma a 180 ml de eritrocitos.

2. La capacidad de donar sangre depende fundamentalmente del volumen sanguíneo y del hematocrito inicial del paciente. Ambas variables determinan la reserva endógena de eritrocitos, que puede calcularse mediante la siguiente fórmula.

Reserva endógena de eritrocitos = volumen sanguíneo [ml] × (Hto. - 33) ÷ 100

Mujeres: volumen sanguíneo [ml] = 41 [ml/kg] × peso corporal [kg] + 1200 [ml]

Varones: volumen sanguíneo [ml] = 44 [ml/kg] × peso corporal [kg] + 1600 [ml]
(peso corporal ≥ 45 kg)





Prevención de la anemia en los prematuros

Para esta indicación, solo puede usarse la solución inyectable en jeringas precargadas.

El tratamiento con Recormon debe iniciarse cuanto antes, preferiblemente el tercer día de vida. Los recién nacidos prematuros que hayan recibido una transfusión antes de comenzar el tratamiento con Recormon probablemente no se beneficiarán tanto como los recién nacidos que no hayan recibido ninguna transfusión. La duración del tratamiento debe ser de 6 semanas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida: notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio.

Trastornos vasculares

Frecuente: Hipertensión.

Poco frecuente: Crisis hipertensiva.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Cefalea.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: Evento tromboembólico.

Rara: Trombosis de una derivación.

Muy rara: Trombocitosis.

Frecuencia no conocida: Aplasia eritrocitaria pura.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica.

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos".





Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios clínicos de interacciones específicos.

La experiencia clínica no ha aportado indicios de una posible interacción de Recormon con otros productos medicinales.

En experimentos en animales, la Epoetina no aumentó la mielotoxicidad de medicamentos citostáticos como el etopósido, el cisplatino, la ciclofosfamida y el fluorouracilo.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Para mejorar la trazabilidad de las biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Antes de administrar el producto debe ser descartada otras causas de anemia. Durante la administración del producto debe realizarse controles periódicos de los valores hematológicos.

En pacientes con várices, trombocitosis, debido al riesgo de trombosis venosa profunda.

En pacientes con insuficiencia hepática crónica.

Recormon debe usarse con cautela en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis e insuficiencia hepática crónica. Se debe descartar que existan deficiencias de ácido fólico y vitamina B12, dado que reducen la eficacia de Recormon.

Para lograr una eritropoyesis eficaz, antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo se debe evaluar el estado del hierro en todos los pacientes, pudiendo ser necesario administrar tratamiento con suplementos de hierro, de acuerdo con las guías terapéuticas.

Falta de efecto: Los motivos más frecuentes de una respuesta incompleta a los estimulantes de la eritropoyesis son la ferropenia y la inflamación crónica (por ejemplo, debido a uremia o a cáncer metastásico avanzado). Las siguientes afecciones también pueden comprometer la eficacia del tratamiento con estimulantes de la eritropoyesis: pérdida crónica de sangre, fibrosis de la médula





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

ósea, sobrecarga grave de aluminio debido al tratamiento de la insuficiencia renal, deficiencias de ácido fólico o vitamina B12, y hemólisis. Si se descartan todas las afecciones mencionadas y si el paciente presenta una caída brusca de la Hb asociada a reticulocitopenia y anticuerpos anti-eritropoyetina, se considerará realizar un examen de la médula ósea para descartar una aplasia eritrocitaria pura. Si se diagnostica una aplasia eritrocitaria pura, se debe retirar el tratamiento con Epoetina beta y los pacientes no deben pasar a recibir ningún otro estimulante de la eritropoyesis.

Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina en asociación al tratamiento con eritropoyetina, incluido Recormon. Se ha demostrado que existe una reacción cruzada entre estos anticuerpos y todas las proteínas eritropoyéticas; por tanto, si se sospecha o se confirma que los pacientes presentan anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina, no deben pasar al tratamiento con Recormon.

Efecto sobre el crecimiento tumoral. Las Epoetinas son factores de crecimiento que principalmente estimulan la producción de eritrocitos. Los receptores de la eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversas células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, es preocupante la posibilidad de que las Epoetinas puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de neoplasia maligna.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica y los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, puede producirse un aumento de la tensión arterial (episodios hipertensivos) o el agravamiento de una hipertensión ya existente, sobre todo cuando la Hb aumenta rápidamente. La elevación de la tensión arterial puede tratarse con fármacos antihipertensores.

Si el aumento de la tensión arterial no puede controlarse con tratamiento farmacológico, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con Recormon. En los pacientes con anemia renal se recomienda, sobre todo al principio del tratamiento, vigilar la tensión arterial regularmente, incluso entre las sesiones de diálisis. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, también pueden producirse crisis hipertensivas con síntomas de tipo encefalopático en pacientes que, por lo demás, tienen una tensión arterial normal o baja. Esto requiere la atención inmediata de un médico y cuidados intensivos médicos. Se debe prestar especial atención, como posible signo de alarma, a la aparición súbita de cefaleas de tipo migrañoso con dolor punzante.

La sobrecarga grave de aluminio debido al tratamiento de la insuficiencia renal puede comprometer la eficacia de Recormon.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, con frecuencia es necesario aumentar la dosis de heparina durante la hemodiálisis en el curso del tratamiento





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

con Recormon, como resultado del aumento de la concentración de Hb. Si la heparinización no es óptima, se puede producir una oclusión del sistema de diálisis. En los pacientes con insuficiencia renal crónica en riesgo de presentar una trombosis de la derivación arteriovenosa, se debe considerar la revisión temprana de esta y la profilaxis de la trombosis mediante la administración de ácido acetilsalicílico, por ejemplo.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, puede producirse un aumento moderado y dependiente de la dosis de la cifra de plaquetas, dentro del intervalo normal, durante el tratamiento con Recormon, sobre todo después de la administración intravenosa. Esta elevación remite en el transcurso del tratamiento continuado. Se recomienda vigilar la cifra de plaquetas regularmente durante las 8 primeras semanas de tratamiento.

En los pacientes que se encuentran en un programa de predonación de sangre autóloga puede haber un aumento de la cifra de plaquetas, principalmente dentro del intervalo normal. En consecuencia, se recomienda determinar la cifra de plaquetas al menos una vez por semana en estos pacientes. Se debe suspender el tratamiento con Recormon si se produce un aumento del número de plaquetas superior a $150 \times 10^9/l$ o si aumenta la cantidad de plaquetas hasta valores por encima del intervalo normal.

En cuanto al uso de Recormon en un programa de predonación de sangre autóloga, deben considerarse las directrices oficiales sobre los principios de donación de sangre, en particular las siguientes:

Solo deben donar los pacientes con un hematocrito $\geq 33\%$ (Hb ≥ 11 g/dl [$6,83$ mmol/l]); se debe tener especial precaución con los pacientes que pesen menos de 50 kg; el volumen de sangre de una sola extracción no debe exceder de aproximadamente el 12 % del volumen sanguíneo calculado del paciente.

El tratamiento debe reservarse para los pacientes en los que se considere particularmente importante evitar la transfusión de sangre homóloga, teniendo en cuenta la evaluación de los riesgos y beneficios de dichas transfusiones.

En los pacientes que reciben tratamiento por una anemia de la prematuridad, puede producirse un pequeño aumento de la cifra de plaquetas, particularmente hasta los 12-14 días de vida, por lo que se debe vigilar regularmente la cifra de plaquetas.

La cifra de plaquetas, el hematocrito y la concentración de Hb deben vigilarse a intervalos regulares en todos los pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, se han notificado elevaciones del potasio sérico en pacientes que recibían Recormon, aunque no se ha determinado





la causalidad. Ante una concentración de potasio elevada o en aumento, se considerará la interrupción de la administración de Recormon hasta que la concentración se haya corregido.

Recormon contiene fenilalanina como excipiente. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes que padezcan formas graves de fenilcetonuria.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance riesgo / beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No existen estudios que evalúen el efecto potencial de la Epoetina alfa sobre la fertilidad masculina o femenina.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de exenatida de liberación prolongada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Cuando se utiliza exenatida de liberación prolongada en combinación con una sulfonilurea, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión arterial no controlada.

En la indicación de «aumentar la producción de sangre autóloga», Recormon no debe usarse en pacientes que, en el mes previo al inicio del tratamiento, hayan sufrido un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, en pacientes con angina de pecho inestable, o en pacientes con riesgo aumentado de trombosis venosa profunda, como los que tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

10. SOBREDOSIS

El intervalo terapéutico de Recormon es amplio, y se debe considerar la respuesta individual al tratamiento cuando se inicie su administración. La sobredosis puede dar lugar a manifestaciones de un efecto farmacodinámico exagerado, como una excesiva eritropoyesis, que puede asociarse a complicaciones relacionadas con el sistema cardiovascular potencialmente mortales. Si la concentración de Hb sea excesiva, se





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

suspenderá temporalmente el tratamiento con Recormon. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se puede hacer una flebotomía.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: SUBCUTANEA O INTRAVENOSA.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el medico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

La vía IV solo debe usarse cuando está formalmente indicada, cuando la urgencia lo requiera y/o cuando está contraindicada otra vía, preferentemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

